Pl 260 C4 1 ex

MÉMOIRES
DU
MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

NOUVELLE SÉRIE

Série D, Sciences physico-chimiques

TOME IV

FASCICULE 1

Christiane MERCIER

SYNTHÈSE DE PRODUITS NATURELS DÉRIVÉS DU NOYAU DIMÉTHYL-2,2 CHROMÈNE.

PARIS

ÉDITIONS DU MUSÉUM

38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire (V^e^)

1969

COM

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

Pr 260.

Bibliothèque Centrale Muséum
3 3001 00203013 7

Source : MNHN, Paris

MÉMOIRES
DU
MUSÉUM NATIONAL
D'HISTOIRE NATURELLE

NOUVELLE SÉRIE

Série D, Sciences physico-chimiques

TOME IV

FASCICULE 1

Christiane MERCIER

SYNTHÈSE DE PRODUITS NATURELS DÉRIVÉS DU NOYAU DIMÉTHYL-2,2 CHROMÈNE

PARIS

ÉDITIONS DU MUSÉUM

38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire (V^e^)

1969

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

INDICATIONS GÉNÉRALES

Les formules sont numérotées par des chiffres arabes en caractère gras dans le texte. Nous avons repris la numérotation à **1** dans chaque chapitre, en adjoignant une lettre minuscule : **a** pour le premier chapitre, **b** pour le second et **c** pour le troisième.

Les spectres de R.M.N. ont été mesurés avec un appareil Varian A-60, dans le deutériochloroforme avec le tétraméthylsilane comme référence interne à 60 MHz. Ils sont décrits en unité δ (ppm).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur le spectrophotomètre M S 9.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur Infracord Perkin Elmer, ceux marqués d'un astérisque (*) sur Perkin Elmer 337 et ceux marqués de deux astérisques (**) sur un spectrophotomètre UNICAM.

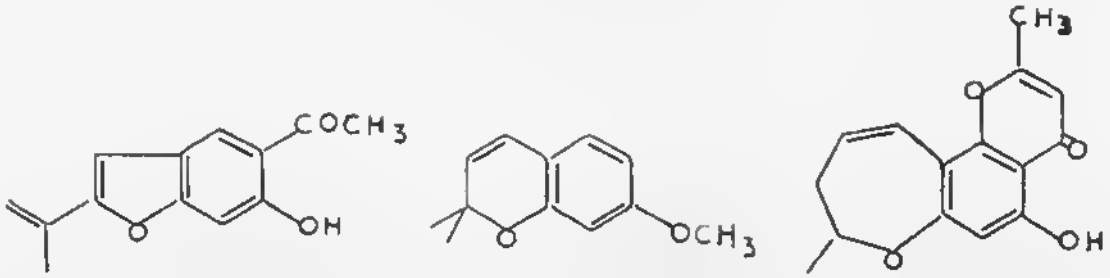
Enfin, les spectres ultraviolets ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman enregisteur, modèle D.B.

Source . MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

INTRODUCTION

De nombreux produits naturels, isolés des plantes, possèdent un noyau phénolique ayant une unité isoprénique attachée à un carbone en α d'un hydroxyle ou à un oxygène. Ces deux types d'enchaînement peuvent se trouver simultanément pour former un isopropényl-furanne comme l'euparine **1** [1] (Composées), un diméthyl-2,2 chroméne **2** [2] (Composées) ou encore un méthyl-2 oxa-1 benzocycloheptène-4, telle la ptaeroxyline **3** [3] (Méliacées).



1 2 3

Les diméthyl-2.2 chromènes sont des produits naturels assez communs, mais ne possèdent aucune caractéristique spécifique qui puisse permettre une reconnaissance rapide. Ainsi, ils étaient virtuellement inconnus jusque vers 1936, lorsque des études ont été faites sur la xanthylétine **4** (Rutacées) par Bell et Robertson [4] et sur la séseline **5** (Rutacées et Ombelliféres) par Spath et Coll. [5].

4 5

Les diméthyl-2,2 chromènes rencontrés dans la nature[1] peuvent être simples, tels l'évodionol **6** (Rutacées) [6], l'alloévodionol **7** (Rutacées) [7], mais peuvent aussi faire partie de systèmes polyhétérocliques. Ainsi, on rencontre :

— des chromones : l'alloptaeroxyline **8** (Méliacées) [3],

— des coumarines, telles la xanthylétine **4** et la séseline **5** déjà citées, la xanthoxylétine **9** (Rutacées) [8], et l'alloxanthoxylétine **10** (Rutacées) [9],

— des phényl-3 hydroxy-4 coumarines : l'acide robustique **11** (Légumineuses) [10],

— des flavones, dont la séricétine **12** ou **12'** (Légumineuses) [11] est l'unique représentant,

— des isoflavones : la toxicarol-isoflavone **13** (Légumineuses) [12],

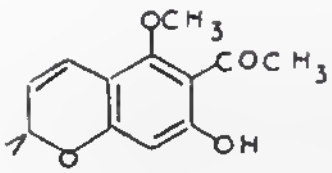
— des xanthones, notamment l'osajaxanthone **14** (Moracées) [13],

— des roténoïdes, telle la dégueline **15** (Papillonacées) [14].

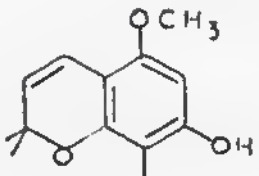
Ces composés se trouvent dans diverses familles de plantes appartenant toutes á la classe des Dicotylédones, principalement les Guttifères, les Légumineuses et les Rutacées. Des isomères peuvent se trouver dans une même famille et parfois dans une même plante. Ainsi, la xanthoxylétine **9** et l'alloxanthoxylétine **10** ont pu être extraites de l'écorce de *Zanthoxylum americanum* (Rutacées). On rencontre

(1) Les recherches, concernant les chroménes naturels déjà étudiés, ont pu être effectuées grâce aux ouvrages de W. K. Karrer, F. M. Dean et C. Mentzer (voir bibliographie).

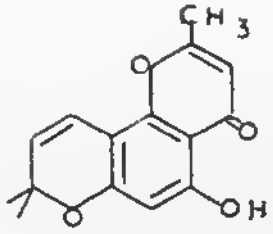
Source : MNHN, Paris



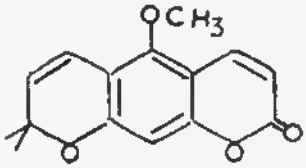
6



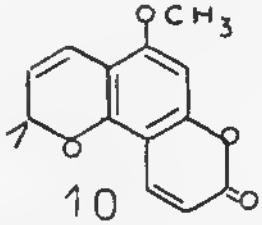
7



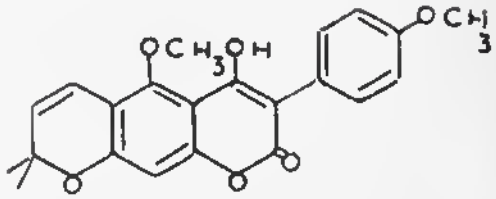
8



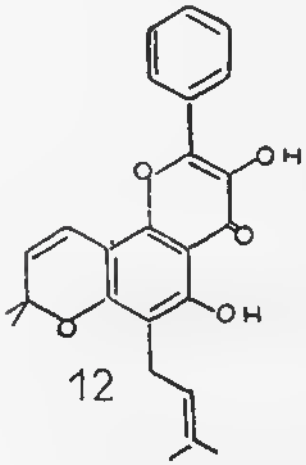
9



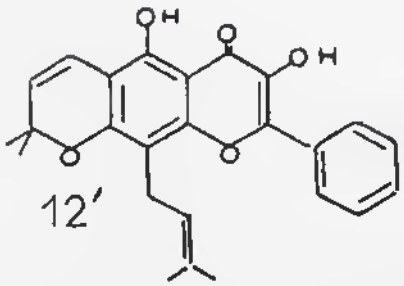
10



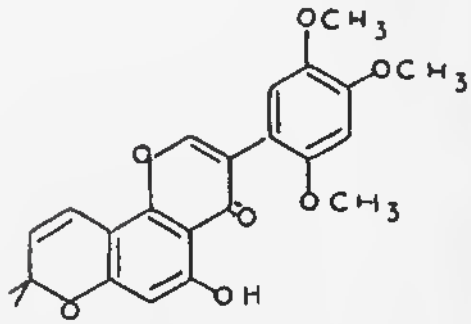
11



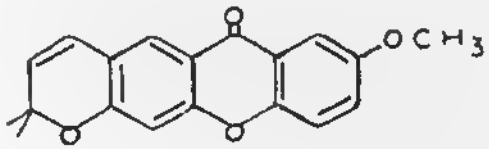
12



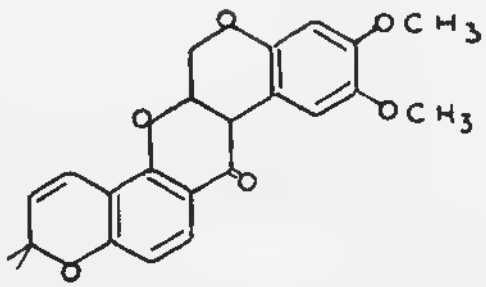
12′



13



14

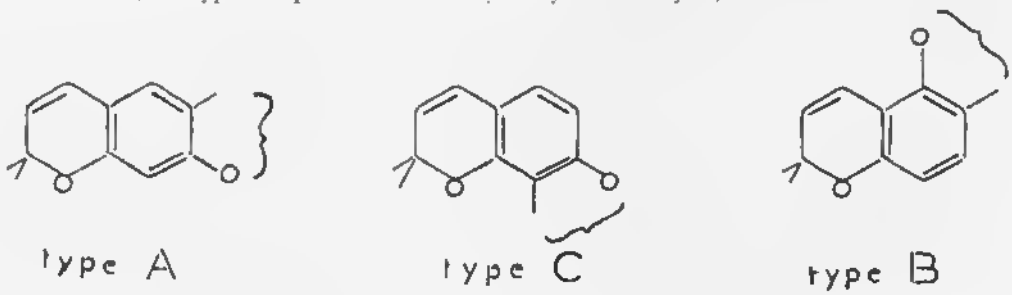


15

Source : MNHN, Paris

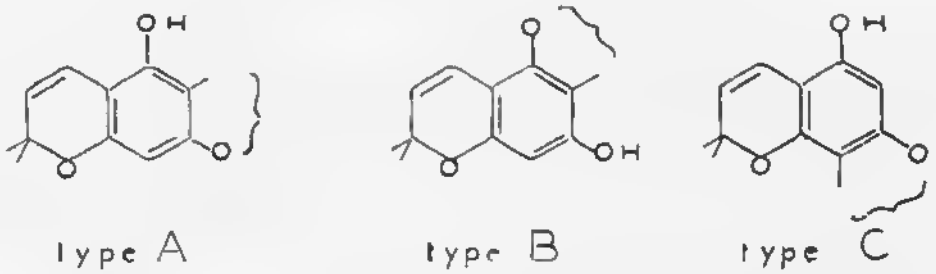
aussi des isomères dans deux familles de plantes différentes : la séseline **5** (Ombellifères et Rutacées) et la xanthylétine **4** (Rutacées).

Le squelette le plus simple de ces chromones, coumarines, flavones ou xanthones dérive du résorcinol : c'est le cas pour la xanthylétine **4**, la séseline **5** et la dégueline **15**. Nous voyons qu'il peut y avoir alors trois isomères possibles : deux dérivés de l'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromène de types **A** et **C** et un troisième, de type **B**, provenant de l'hydroxy-5 diméthyl-2,2 chromène.



La xanthylétine **4** s'apparente au type **A**, la séseline **5** et la dégueline **15** au type **B**.

Cependant le squelette le plus répandu dérive d'autres phénols présentant un degré d'oxydation supérieur tel le phloroglucinol, comme c'est le cas pour tous les autres exemples choisis. Il faudra ici encore distinguer trois types de structures possibles **A**, **B** et **C** suivant la position de l'hétérocycle sur le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromène.



La xanthoxylétine **9**, l'acide robustique **11**, l'osajaxanthone **14** présentent une structure de type **A**, l'alloptaeroxyline **8** une structure de type **B** et l'alloxanthoxylétine **10** appartient au type **C**.

L'ambiguïté entre les structures **A** et **B** n'est pas encore levée pour la séricétine **12** ou **12'**.

La synthèse de produits naturels polyhétérocycliques renfermant le noyau diméthyl-2,2 chromène peut se faire soit directement, soit par déshydrogénation du diméthyl-2,2 chromanne correspondant.

Seules la séseline **5** et la xanthylétine **4** ont pu être obtenues directement, par chauffage de l'hydroxy-isopropylacétylène avec l'hydroxy-7 coumarine, mais avec un très faible rendement. [15].

La synthèse de l'osajaxanthone **14** a été réalisée récemment [16] par déshydrogénation au moyen du N-bromosuccinimide, de son dérivé dihydrogéné.

Peu de ces composés ont été synthétisés jusqu'ici. Par contre, en ce qui concerne leurs dérivés hydrogénés, plusieurs méthodes sont décrites. Ainsi, il existe deux grands groupes de méthodes pour la synthèse de molécules polyhétérocycliques renfermant le noyau diméthyl-2,2 chromanne :

1) Le premier groupe implique la création du noyau chromanne sur la molécule hétérocyclique par :

— greffage d'une chaîne α,α-diméthylallylique en α d'un hydroxyle phénolique, suivi d'une cyclisation en milieu acide ou basique, notamment dans le cas d'une chromone hydroxylée sur le noyau aromatique [17];

— condensation de l'isoprène avec un phénol, attaché à un noyau coumarinique par exemple [18].

2) Le deuxième groupe part du chromanne et utilise les synthèses classiques pour la préparation de l'autre hétérocycle :

— méthode de KNOEVENAGEL pour les coumarines simples [8] [19];

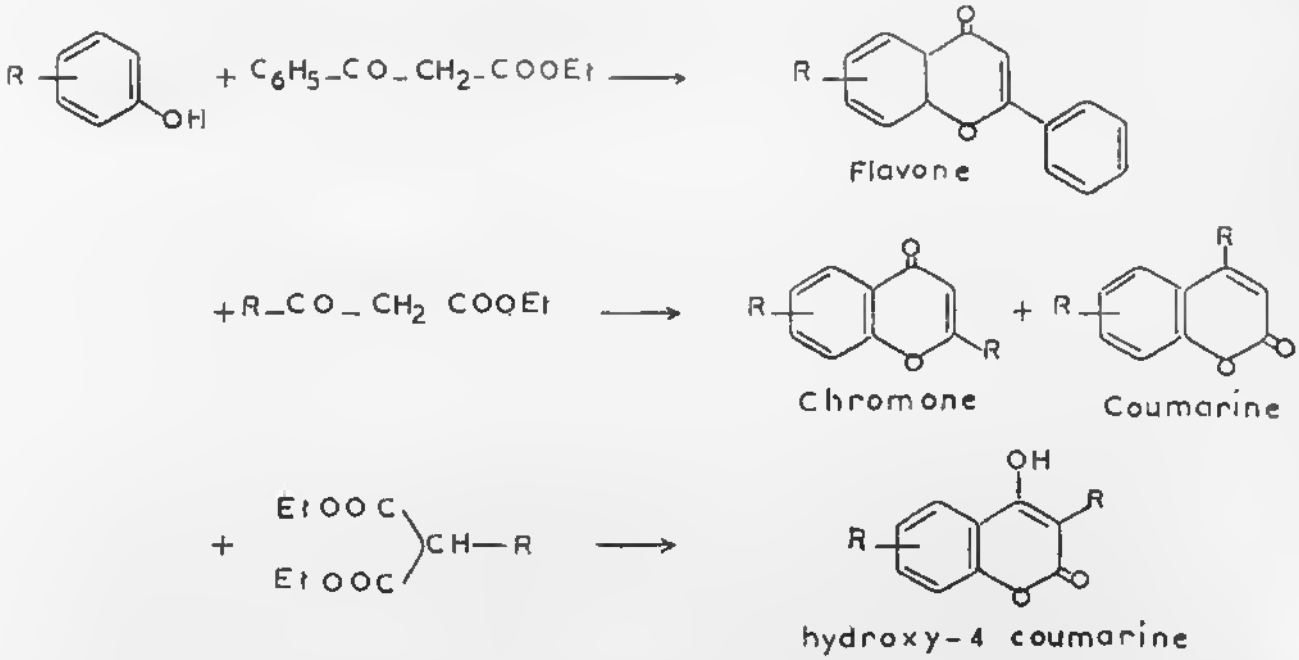
Source : MNHN, Paris

— méthode de Hoesch pour les hydroxy-4 coumarines [10]...

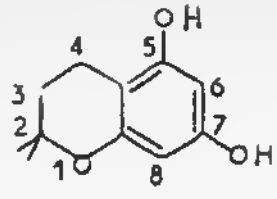
Nous avons voulu synthétiser de telles molécules polyhétérocycliques, renfermant le noyau diméthyl-2,2 chromanne, en partant du chromanne et en créant le cycle flavone, chromone, coumarine simple ou hydroxy-4 coumarine par une méthode unique : *la condensation thermique ou réaction de Mentzer*, élaborée pour la première fois en 1944 [20].

Cette réaction consiste à condenser, sous la seule action de la chaleur et sans catalyseur, un phénol substitué ou non, soit avec un aroylacétate d'éthyle pour donner des flavones [21, 22], soit avec un acylacétate d'éthyle pour donner des chromones et aussi des alkyl-4 coumarines [23]. Dans ce dernier cas, signalons que l'obtention de chromones ou de coumarines, dépend du nombre d'hydroxyles libres du phénol. Ainsi, les monophénols substitués, tel l'α — et le β — naphtol, donnent par *condensation thermique* avec l'acétylacétate d'éthyle des chromones. Les triphénols (phloroglucinol, pyrogallol) conduisent, eux, uniquement à des coumarines, sans traces de chromones et les diphénols à un mélange de coumarines et de chromones [24].

Dans le cas de la condensation d'un phénol substitué ou non, avec un malonate d'éthyle (ou de méthyle) monosubstitué, il y a formation de coumarines hydroxylées en 4 [25].



Dans le but de synthétiser des composés polyhétérocycliques renfermant le noyau diméthyl-2,2 chromanne, nous avons envisagé d'effectuer la *réaction de Mentzer*, non pas avec un phénol classique, mais avec le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **16** ou avec son dérivé monométhylé.



16

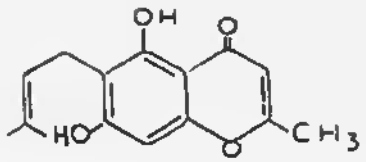
La déshydrogénation du produit ainsi obtenu devait nous permettre d'obtenir le dérivé naturel lui-même.

Source : MNHN, Paris

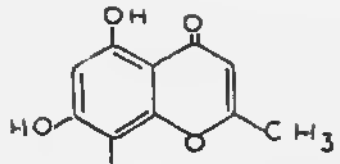
CHAPITRE I

SYNTHÈSE DE PRODUITS APPARENTÉS AUX PEUCÉNINES

De nombreuses chromones naturelles possèdent une unité isoprénique en α d'un hydroxyle sur le noyau aromatique telles la peucénine **1a**. isolée en 1941 par SPATH et EITER [27] du rhizome de *Peucedanum osthensium* (Ombellifères) et aussi tout récemment (1967) de *Ptæroxylon obliquum* (Méliacées) [28], [29], [30], et l'hétéropeucénine **2a** extraite en 1967 du bois de *Ptæroxylon obliqum* (Méliacées) [28].

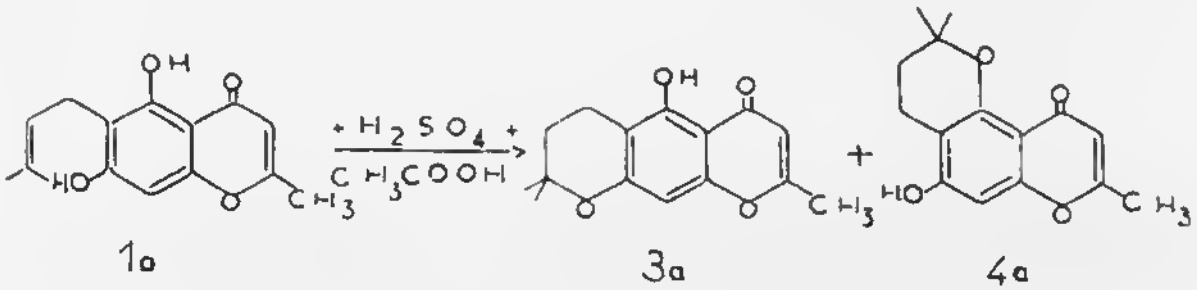


1a



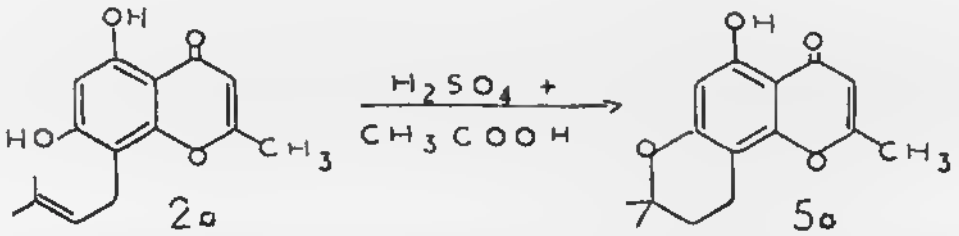
2a

La double liaison de la chaîne isopentényle peut réagir avec un hydroxyle voisin, non seulement en milieu acide [27], mais aussi en milieu alcalin [31] avec formation d'un noyau diméthyl-2,2 chromanne. Ainsi un traitement acide de la peucénine **1a** provoque la fermeture de la chaîne isopentényle, soit sur l'hydroxyle en 7 pour donner l'isopeucénine **3a**, soit sur l'hydroxyle en 5 pour donner l'allopeucénine **4a**.



1a 3a 4a

L'hétéropeucénine **2a** donne un seul produit : l'isohétéropeucénine **5a** (29).

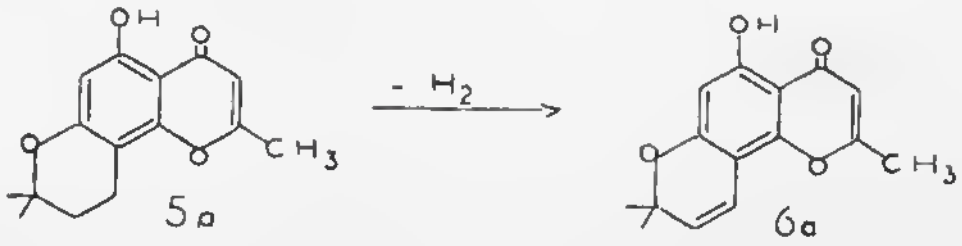


2a 5a

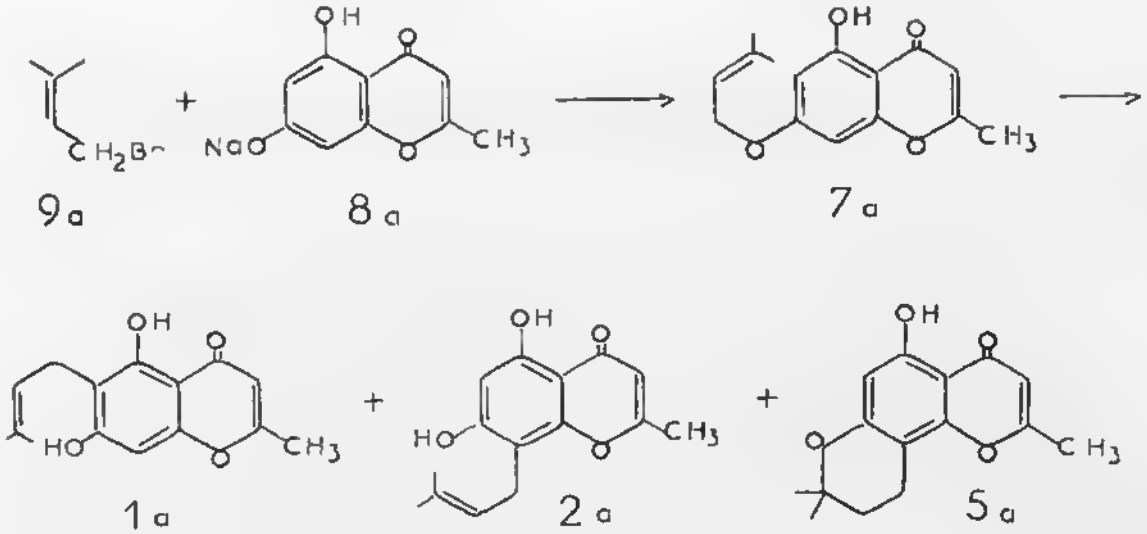
Dans la nature, on rencontre rarement des chromones possédant un noyau diméthyl-2,2 chromanne, mais presque toujours les dérivés déshydrogénés correspondants; ils possèdent alors un noyau

Source : MNHN, Paris

diméthyl-2,2 chromène. C'est le cas, notamment, de l'alloptaeroxyline **6a** isolée en 1966 du bois de *Ptaeroxylon obliquum* (Méliacées) par DEAN et TAYLOR (3). Cette nouvelle chromone est le produit déshydrogéné de l'isohétéropeucine **5a.**



La peucénine **1a**, l'hétéropeucénine **2a** et l'isohétéropeucénine **5a** ont pu être préparées par synthèse par BOLLETER, EITER et SCHMID [17]. Ces auteurs ont voulu obtenir la peucénine **1a** par une transposition de Claisen de la méthyl-2 hydroxy-5 α,α-diméthyllallyloxy-7 chromone **7a**, elle-même obtenue par condensation du monosel de sodium en 7 de la dihydroxy-5,7 chromone **8a** avec le bromure de γ,γ-diméthylallyle **9a**. Dans ces conditions, les auteurs ont pu obtenir la peucénine **1a** avec un rendement de 4,3 % et isoler des eaux-mères l'hétéropeucénine **2a**, isomère ouvert, en très faible quantité et l'isohétéropeucénine **5a**, isomère fermé, en quantité prédominante (Rdt : 9 %).



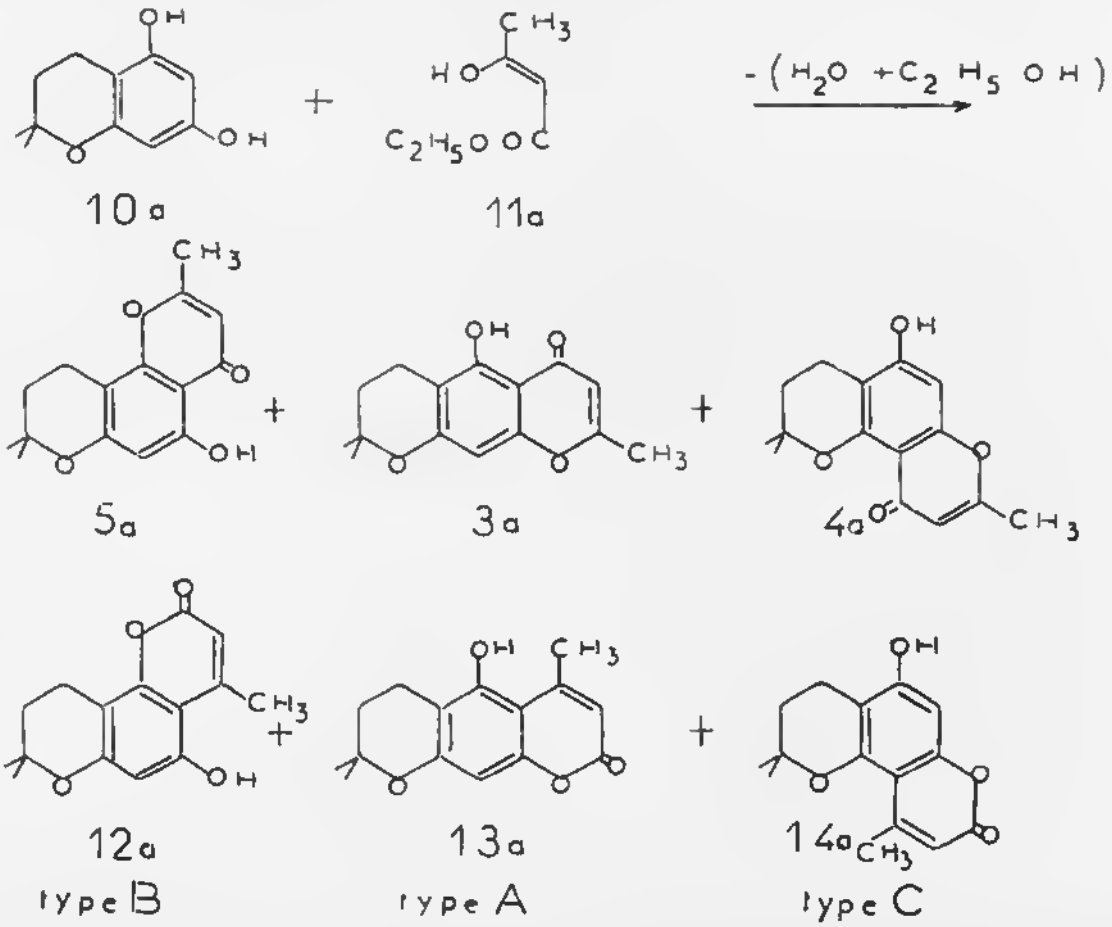
Le rendement de la réaction est faible car la chaîne isopentényle peut se greffer, soit sur la position 6 de la chromone pour donner la peucénine **1a**, soit sur la position 8 pour donner l'hétéropeucénine **2a** par transposition de Claisen. Par ailleurs, le milieu réactionnel étant basique, il y avait possibilité de cyclisation de la chaîne avec un hydroxyle voisin, avec formation des trois dihydropyranno-chromones **3a**, **4a** et **5a** : seule l'isohétéropeucénine **5a** est isolée et avec un rendement convenable.

*
**

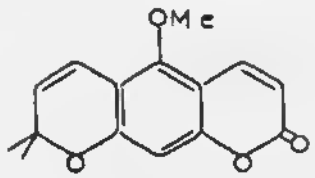
Dans le cadre de notre travail sur la préparation de nouveaux composés dérivés du diméthyl-2,2 chromanne **10a**, nous avons pu envisager la synthèse des trois chromones **3a**, **4a** et **5a** par une voie nouvelle. Notre méthode consiste à condenser, sous la seule action de la chaleur, le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **10a** avec l'acétylacétate d'éthyle **11a**. Or, MOLHO [24] a établi que la condensation

Source : MNHN, Paris

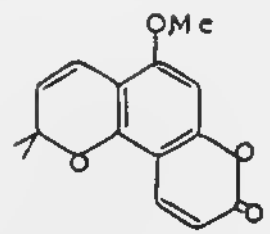
d'un diphénol avec l'acétylacétate d'éthyle conduit par élimination d'eau et d'alcool à un mélange de chromones et de coumarines. Nous pouvions donc théoriquement obtenir, en plus des trois chromones **3a, 4a** et **5a,** les trois méthyl-4 coumarines **12a, 13a** et **14a,** suivant les possibilités de cyclisation de l'ester avec l'un ou l'autre des deux hydroxyles et l'hydrogène voisin.



Les trois coumarines, susceptibles de se former, nous ont paru d'autant plus intéressantes qu'elles n'étaient pas encore décrites dans la littérature. Par ailleurs, des molécules de ce type, déshydrogénées et non méthylées en 4, ont déjà été isolées des plantes, telles la xanthoxylétine [8] et l'alloxanthoxylétine [9] extraites de *Zanthoxylum americanum* (Rutacées).



xanthoxylétine

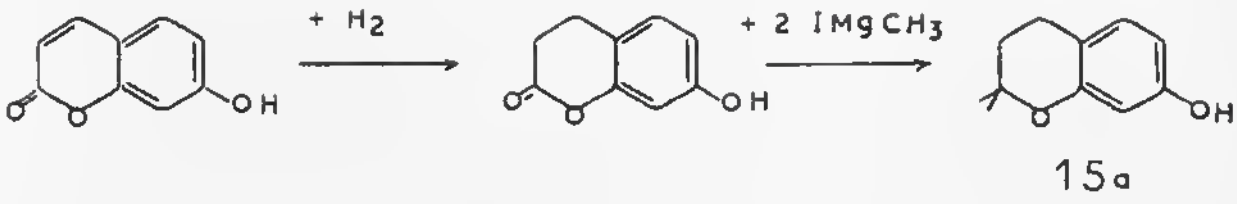


alloxanthoxylétine

Avant d'effectuer cette condensation, nous avons voulu condenser un chromanne plus simple, l'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **15a** avec un aroylacétate d'éthyle, le benzoylacétate d'éthyle **16a.**

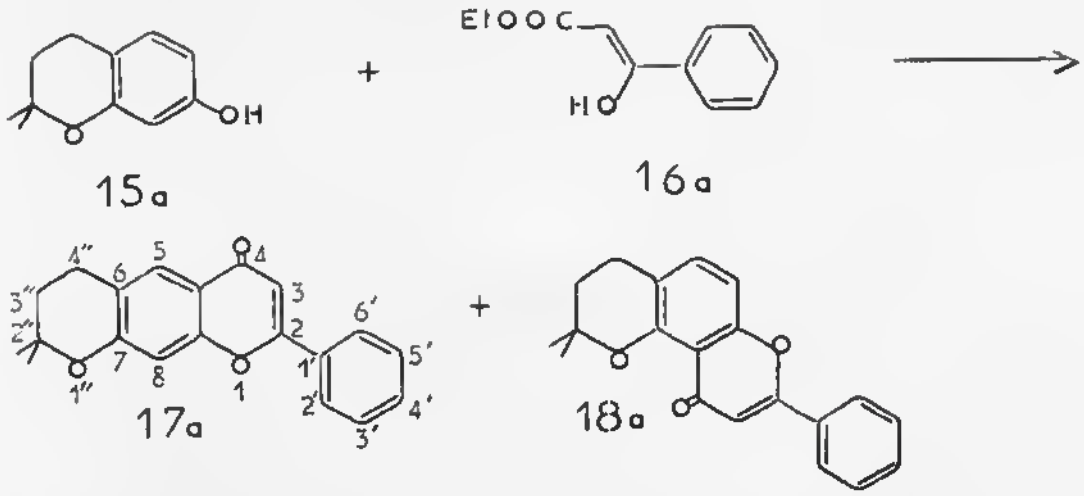
Source : MNHN, Paris

Il existe plusieurs méthodes de préparation de l'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **15a**. Nous avons choisi celle qui consiste à effectuer une réaction de Grignard avec l'iodure de méthyle magnésium sur l'hydroxy-7 dihydro-3,4 coumarine [32], elle-même obtenue par hydrogénation de l'hydroxy-7 coumarine ou ombelliférone [33], [34].



Condensation thermique de l'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne avec le benzoylacétate d'éthyle.

Cette condensation pouvait nous donner uniquement les deux dihydropyrannoflavones **17a** et **18a** [21], sana traces de coumarines [24].



Nous n'avons isolé qu'un seul produit, facilement cristallisable et non encore décrit dans la littérature. Cependant, une chromatographie sur plaque de silice au plâtre du produit brut révèle l'existence de deux produits, dont l'un est en quantité négligeable.

L'analyse du produit principal correspond à l'une des deux structures **17a** ou **18a**. La bande cétonique visible dans le spectre I.R. est en faveur d'une structure flavonique. De plus, la réaction de Shinoda (35), caractéristique des flavones, est positive. Le spectre U.V. présente des bandes d'absorption décrites pour les flavones.

Le spectre de R.M.N. est tout à fait en accord avec une structure dihydropyrannoflavonique : le cycle diméthyl-2,2 chromanne est caractérisé par un singulet correspondant au groupement gem-diméthyle et par deux triplets, caractéristiques des groupements méthylènes. Les protons aromatiques du noyau phényle se situent à $\delta = 7{,}92$ ppm (protons 2' et 6') et à $\delta = 7{,}50$ ppm (protons 3', 4' et 5') comme c'est le cas dans les flavones [36].

De plus, le spectre de R.M.N. nous permet d'assigner à la flavone obtenue la structure linéaire de type **A** : les deux protons aromatiques 5 et 8 ne sont pas dédoublés et sont donc en *para* l'un par rapport à l'autre; ils sont représentés par deux singulets, dont l'un, celui correspondant au proton en 5, est fortement déplacé du fait de son voisinage avec le carbonyle de la flavone.

La *condensation thermique* de l'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **15a** avec le benzoylacétate d'éthyle **16a** nous a donc donné un produit nouveau : la (diméthyl-2",2" dihydropyranno-5",6")-6,7 flavone **17a** de structure linéaire.

Source : MNHN, Paris

Cependant, nous pensons que la deuxième tache, observée par chromatographie sur plaque du produit brut, correspond au deuxième isomère possible.

D'après ces résultats, il apparaît donc que le chromanne monohydroxylé en 7 réagit en *condensation thermique* sans subir d'ouverture pour conduire avec de bons rendements au dérivé linéaire, correspondant á une plus grande réactivité de l'hydrogéne en 6.

Nous allons voir maintenant comment se comporte un chromanne dihydroxylé et si l'on peut mettre en évidence des positions préférentielles.

Préparation du dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne et de son dérivé méthylé en 7.

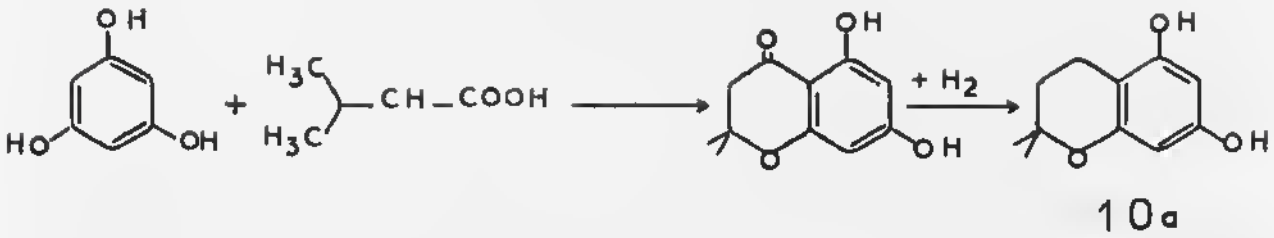
Il existe plusieurs méthodes pour préparer le dihydroxy-5,7 diméthyl-2.2 chromanne **10a** :

— réduction de la chromanone correspondante par la méthode de CLEMMENSEN [37],

— cyclisation du γ,γ-diméthylallyl-2 phloroglucinol en milieu acide [38],

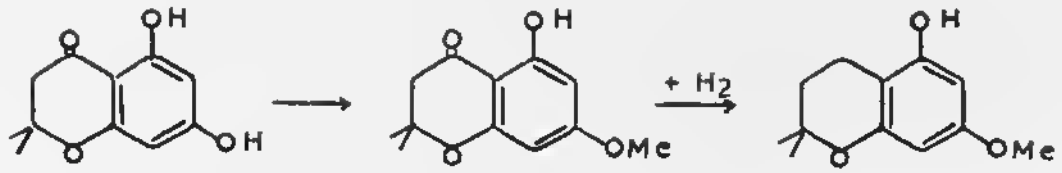
— réaction de GRIGNARD avec l'iodure de méthyle sur la dihydroxy-5,7 dihydro-3,4 coumarine [32].

Nous avons choisi la première méthode et avons préparé la chromanone correspondante suivant la technique de MIYANO et MATSUI par une réaction du type FRIEDEL entre l'acide β,β-diméthylacrylique et le phloroglucinol en présence de chlorure de zinc [39]. Un chauffage d'une heure á 160° C au lieu de 1/4 d'heure, nous a permis d'améliorer le rendement.



10a

L'hydroxy-5 méthoxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **19a** s'obtient par réduction de CLEMMENSEN [40], [10] de la chromanone correspondante, elle-même obtenue par méthylation [40] de la dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanone.



19a

Condensation entre le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne et l'acétylacétate d'éthyle.

La *condensation thermique* entre l'acétylacétate d'éthyle **11a** et le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromane **10a** donne, avec un rendement convenable, naissance á un produit brut solide susceptible de contenir comme nous l'avons vu trois chromones et trois coumarines :

— la méthyl-2 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 chromone ou isohétéropeucénine **5a** (type **B**),

— la méthyl-2 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 chromone ou isopeucénine **3a** (type **A**),

Source : MNHN, Paris

— la méthyl-2 hydroxy-7 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-5,6 chromone ou allopeucénine **4a** (type **C**),

— la méthyl-4 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 coumarine **12a** (type **B**),

— la méthyl-4 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine **13a** (type **A**),

— la méthyl-4 hydroxy-7 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-5,6 coumarine **14a** (type **C**).

Pour les structures des produits voir p. 17.

Isolement des produits

Un lavage à la soude à 1 % devait tout d'abord permettre de séparer les deux chromones **5a** et **3a** du mélange réactionnel : celles-ci sont en effet insolubles, du fait de la chelation de leur hydroxyle en 5 avec le carbonyle.

Par cristallisation dans l'éthanol du résidu insoluble, deux produits se séparent facilement. Le produit le moins soluble cristallise le premier sous forme de longues aiguilles incolores. F : 244° C. Le second précipite par addition d'eau à la solution éthanolique : une recristallisation dans l'éther de pétrole donne de longues aiguilles incolores. F : 132-133° C. Il est logique de penser que ces deux produits obtenus sont les deux chromones **5a** et **3a**.

La solution sodique est acidifiée et le produit filtré, lavé à l'éther, puis recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi un premier lot de cristaux orangés qui, après sublimation sous haut vide et recristallisation dans l'éthanol, se présentent sous forme de petites aiguilles orangées. F : 282-283° C. Parmi toute une série de lots cristallisés impurs, on peut ensuite isoler deux nouveaux produits : le premier sous forme de cristaux blancs brillants F : 328° C, le deuxième sous forme de longues aiguilles blanches F : 248° C.

Quant à la solution éthérée, après évaporation et recristallisation du résidu dans l'alcool, elle donne naissance à des cristaux blancs qui, après sublimation sous haut vide, se présentent sous forme de cristaux blancs brillants F : 307° C. D'autres lots cristallisés ont été obtenus, mais il s'agissait toujours de mélanges (points de fusion étalés).

Les quatre produits isolés à l'état pur, présentant une fusion constante, dans la fraction soluble dans la soude, sont supposés être les quatre autres isomères : **4a**, **12a**, **13a** et **14a**.

La cristallisation fractionnée n'est cependant pas une méthode satisfaisante de séparation du fait de l'obtention de nombreux lots de cristallisation impurs. Nous avons alors effectué une chromatographie sur couche mince de silice de cette fraction soluble.

Nous avons élué la tache déposée sur la plaque par un mélange chloroforme-cyclohexane-méthanol et révélé par un composé diazoïque (fait par diazotation de la nitro-4 *o*-toluidine en solution acide par le nitrite de sodium et stabilisé par une solution d'urée à 5 %) [41].

Pour pouvoir révéler les taches supérieures, il faut pulvériser auparavant une solution de soude à 5 %.

Neuf taches apparaissent, dont deux seulement n'ont pu être identifiées.

Polarité décroissante ↑

9	tache jaune orangé	F : 132° C
8	tache rose	F : 224° C
7	tache jaune	non identifiée
6	tache jaune	F : 282-283° C
5	tache marron	F : 307° C
4	tache jaune	non identifiée
3	tache orange	F : 248° C
2	tache jaune	F : 328° C
1	tache orange	chromanne de départ

Source - MNHN, Paris

Remarquons que les produits *8* et *9*, qui correspondent aux chromones isolées précédemment dans la fraction insoluble dans la soude, ont été partiellement entraînés lors de cette séparation.

Une chromotographie sur colonne, nous a permis d'isoler les produits *1*, *2*, *3*, *5*, *6*. *8* et *9*, que nous avions déjà pu obtenir à l'état pur par cristallisation fractionnée, à l'exception du chromanne **10a**. Les produits *4* et *7* ont pu être isolés à l'état pur, mais en trop faible quantité pour pouvoir être étudiés.

Détermination de la structure des produits obtenus.

Les six produits isolés ont même composition centésimale, en accord avec celle attendue pour les six isomères possibles.

Les deux produits insolubles dans la soude, *8* et *9*, présentent des points de fusion respectivement en accord avec ceux de l'isohétéropeucénine **5a**, isomère angulaire ayant le noyau chromanne en 7,8 (type **B**), et de l'isopeucénine **3a**, isomère linéaire (type **A**), indiqués dans la littérature [3], [27] et [29].

Nous avons cru pouvoir identifier le produit 5 à la troisième chromone, l'allopeucénine **4a**, isomère angulaire ayant le noyau chromanne en 5.6 (type **C**), d'après son point de fusion. Nous verrons plus loin que c'est le produit *2* qui correspond à cette chromone, bien qu'ayant un point de fusion supérieur de 15° C.

La réaction avec le chlorure ferrique en milieu alcoolique, caractéristique des composés ayant un hydroxyle chelaté, s'est bien révélée positive pour les produits *8* et *9*.

Le test de Gibbs [42], caractéristique d'une position libre en *para* d'un hydroxyle est bien positif pour le produit *9* et aussi pour le produit *6* : pour ces deux corps la coloration obtenue, par addition de dichlorobenzoquinone chloroimide, en solution dans la pyridine, à pH 9,2 , est bleu intense.

De toutes ces données nous pouvons déjà déduire que le produit 8 correspond bien à la chromone linéaire (type **A**), l'isopeucénine **5a** et le produit *9* à la chromone angulaire ayant le noyau chromanne en 7,8 (type **B**), l'isohétéropeucine **3a**. Quant au produit *6*, la réaction positive du test de Gibbs permet de penser qu'il s'agit de la coumarine linéaire **13a** (type **A**), seul autre isomère ayant une position libre en *para* d'un hydroxyle phénolique.

D'après les spectres ultra-violets, nous pouvions envisager une distinction entre chromones et coumarines : les chromones présentent 2 maximums d'absorption, l'un fort vers 260 mμ, l'autre faible vers 300 mμ, tandis que les coumarines ont leurs maximums d'absorption faible vers 260 mμ, et fort vers 330 mμ, avec des coefficients d'extinction différents.

Les spectres infrarouges de tous nos produits devaient eux aussi nous permettre de différencier leur ressemble celui de *2*, qui pouvait donc être la troisième chromone.

Les trois autres produits *3*, *5* et *6* présentent des bandes d'absorption en accord avec un spectre de coumarine.

Les spectres infrarouges de tous nos produits devaient eux aussi nous permettre de différencier les trois chromones des trois coumarines.

Les produits *8* et *9* présentent bien une bande carbonyle caractéristique d'une fonction chromone et une large bande vers 3060 cm^{-1}, caractéristique d'un hydroxyle chelaté.

Les produits *3* et *6* présentent bien une bande carbonyle, caractéristique des coumarines.

Le produit *2*, que nous pouvions supposer être une chromone d'après son spectre ultraviolet, présente bien une bande caractéristique d'une chromone, mais le produit *5*, que nous pouvions également supposer être la chromone angulaire ayant le noyau chromanne en 5,6 : l'allopeucénine **4a** (type **C**) d'après son point de fusion, présente lui aussi une bande carbonyle caractéristique d'une fonction chromone.

Pour pouvoir lever l'ambiguïté, et savoir lequel des deux produits *2* ou *5* s'identifiait à l'allopeucénine **4a**, nous avons examiné les spectres infrarouges de leurs dérivés méthylés et acétylés. Pour *2*, la bande carbonyle à 1640 cm^{-1} n'est déplacée ni par méthylation, ni par acétylation. Pour *5*, la bande à 1664 cm^{-1} est déplacée à 1730 cm^{-1} par méthylation et à 1770 cm^{-1} par acétylation. Un tel déplacement se rencontre souvent dans le cas des coumarines hydroxylées sur le noyau.

Le produit *5* est donc une coumarine. Quant au produit *2*, son spectre infrarouge indique que c'est une chromone, en accord avec son spectre ultraviolet.

Source : MNHN, Paris

Par ailleurs, les spectres infrarouges de nos six produits présentent tous un doublet vers 1.360-1.380 cm^{-1}, caractéristique du groupement gem-diméthyle.

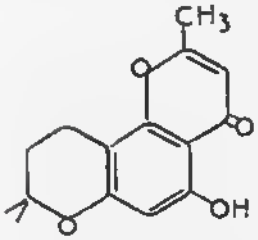
Pour pouvoir mieux confirmer la structure du produit *2*, susceptible de correspondre, d'après ses spectres U.V. et I.R., à la chromone angulaire en 5,6 (type **C**), l'allopeucénine **4a**, nous avons fait appel à la spectrométrie de masse. Le point de fusion du produit *2* étant différent de celui indiqué dans la littérature pour l'allopeucénine **4a**, il fallait, en effet, envisager une preuve supplémentaire. Le spectre de masse du produit *2* s'est révélé en tout point identique à celui, décrit dans la littérature, de l'allopeucénine **4a** [29].

Ces premières études nous permettent de caractériser les produits *8*, *9* et *2*, qui sont les trois chromones possibles et respectivement :

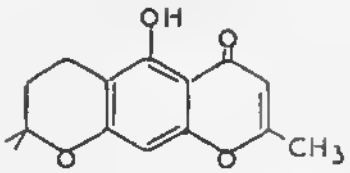
— la méthyl-2 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 chromone ou isohétéropeucénine **5a** (type **B**),

— la métbyl-2 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 chromone ou isopeucénine **3a** type **A**),

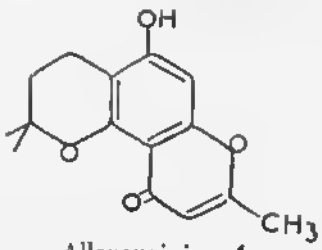
— la méthyl-2 hydroxy-7 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-5,6 chromone ou allopeucénine **4a** type **C**).



Isohétéropeucénine **5a**
(type **B**)



Isopeucénine **3a**
(type **A**)



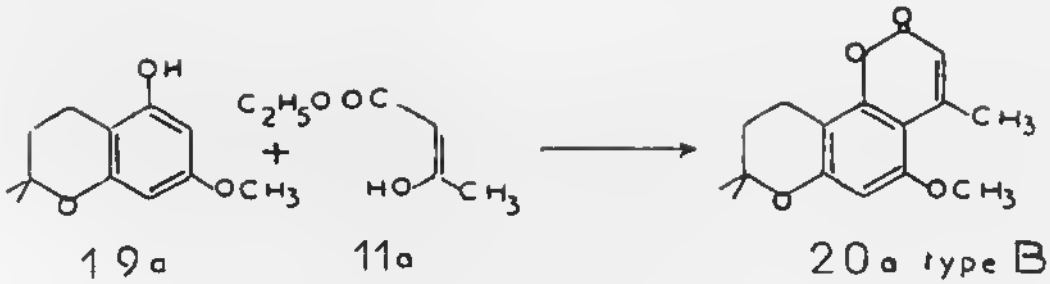
Allopeucénine **4a**
(type **C**)

De plus, nous savons que les trois produits *3*, *5* et *6* sont les trois coumarines isomères possibles. Nous pouvons penser que le produit *6* est la coumarine linéaire **13a** (type **A**) du fait du test de Gibbs positif.

Les deux produits *3* et *5* ne peuvent être que les deux coumarines angulaires **12a** et **14a** de type B ou C. Une méthode, pour résoudre ce problème, consiste à faire une synthèse non ambiguë de l'un des deux isomères. Or, le dérivé méthylé en 7 du dihydroxy-5,7 diméthyl-2.2 chromanne, facile à obtenir comme nous l'avons vu plus haut, ne peut conduire, par la méthode de Pechmann, qu'à un seul produit : le dérivé méthylé de la méthyl-4 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 coumarine **12a**.

Synthèse de la méthyl-4 méthoxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 coumarine par la méthode de Pechmann.

Nous avons voulu synthétiser la méthyl-4 méthoxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 coumarine **20a**, dérivé méthylé de la coumarine **12a** par une condensation de Pechmann [43a] entre le méthoxy-7 hydroxy-5 diméthyl-2,2 chromanne **19a** et l'acétylacétate d'éthyle **11a**.



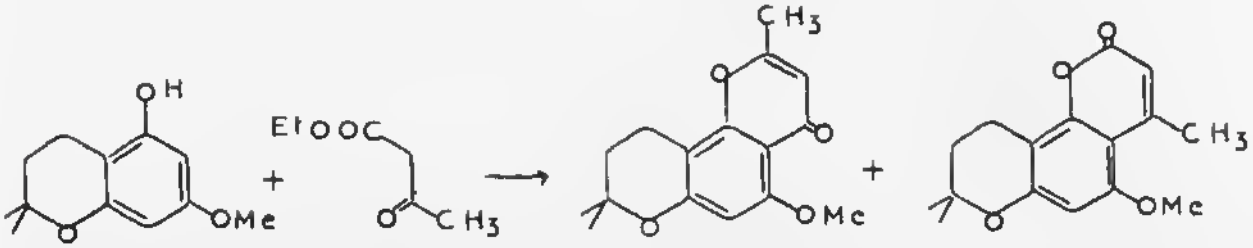
19a 11a 20a type B

Source : MNHN, Paris

En opérant dans des conditions très douces, nous avons obtenu un seul produit, la coumarine **20a**, qui s'est révélée en tout point identique au dérivé méthylé du produit *5*. Cette synthèse nous permet d'établir que le produit *5* est la méthyl-4 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 coumarine **12a** (type **B**). Par déduction, le produit *3* serait la coumarine angulaire en 5,6 **14a** (type **C**).

Cette réaction est délicate; signalons en effet qu'en opérant un peu trop brutalement, le chromanne **19a** se déméthyle. Dans ces conditions, nous avons obtenu en dehors des trois coumarines possibles, **12a**, **13a** et **14a**, les deux chromones **3a** et **5a**, qui ont l'hydroxyle chelaté. Notons que l'obtention de chromones par la réaction de Pechmann a déjà été signalée par ADAMS et MC CORNEY [43b]. La condensation de Pechmann peut donc donner naissance, comme la *condensation thermique*, à la fois à des coumarines et à des chromones. Ici cependant, l'un des isomères est nettement prédominant : la coumarine angulaire en 5,6 **14a** (type **C**).

Partant de ce même chromanne **19a**, nous avons également envisagé une *condensation thermique* avec l'acétylacétate d'éthyle **11a**. Nous espérions obtenir un mélange d'isohétéropeucénine méthylée (type **B**) et de coumarine **20a** (type **B**).



19a 11a 5a méthylé 20a

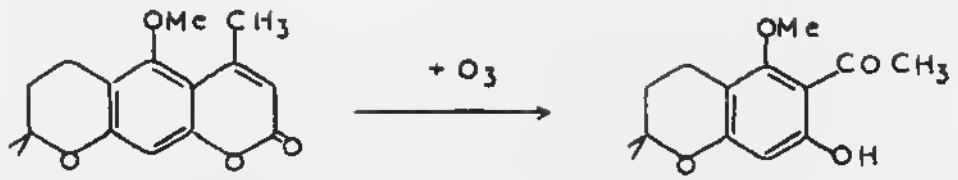
Nous avons en réalité obtenu un mélange très complexe que nous n'avons pu réussir à purifier et nous nous demandons si le chromanne méthylé en 7 **19a** ne se serait pas ouvert au cours de cette condensation. En effet, une ouverture analogue a déjà été observée dans le cas du dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne méthylé en 5 [44], [45].

Pour confirmer la structure des produits *6* et *3*, que nous supposons être respectivement la coumarine linéaire **13a** (type **A**) du fait du test de GIBBS positif, et la coumarine angulaire en 5,6 **14a** (type **C**) par déduction, nous avons voulu faire une ozonolyse de leurs dérivés méthylés.

Ozonolyse : Identification de la méthyl-4 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine.

Pour pouvoir assigner une structure aux produits *3* et *6* nous avons voulu dégrader leurs dérivés méthylés par la méthode d'ozonolyse utilisée par ROBERTSON et SUBRAMANIAM [46] pour la dihydroxanthoxylétine : ils obtiennent ainsi l'hydroxy-7 méthoxy-5 formyl-6 diméthyl-2,2 chromanne.

L'ozonolyse du dérivé méthylé de *6* que nous supposons être la coumarine linéaire **13a** (type **A**), soit **21a**, devait nous conduire à un acétylchromanne, le dihydroévodionol **22a** [47], dérivé dihydrogéné d'un diméthyl-2,2 chromène naturel, décrit dans la littérature et donc facile à identifier.



21a 22a

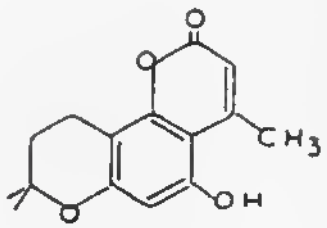
Par ozonolyse du produit *6* méthylé, nous avons obtenu l'acétyl-6 méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **22a**, de point de fusion identique à celui indiqué dans la littérature (47) et dont le

Source : MNHN, Paris

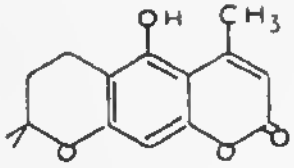
spectre de R.M.N. est en accord avec la structure proposée. Le produit *6* est donc bien la méthyl-4 hydroxy-7 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-5,6 coumarine **13a** (type **A**). Par ozonolyse du dérivé méthylé de *3* que nous supposons être la coumarine angulaire en 5,6 **14a** (type **C**) nous devions obtenir le dihydroalloévodionol (7), (47), (48).

En effectuant, dans les mêmes conditions que précédemment, l'ozonolyse du produit *3* méthylé, nous avons récupéré presque intégralement le produit de départ.

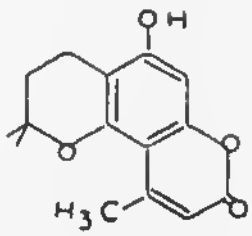
Nous venons donc de caractériser les trois produits *3*, *5* et *6*. Le produit *5* s'identifie à la méthyl-4 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 coumarine **12a** (type **B**), grâce à une synthèse non ambiguë de son dérivé méthylé. Grâce au test de Gibbs et surtout à l'ozonolyse de son dérivé méthylé, le produit *6* s'identifie à la méthyl-4 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine **13a** (type **A**) et le produit *3* peut s'identifier à la méthyl-4 hydroxy-7 (diméthyl-2'2' dihydropyranno)-5,6 coumarine **14a** (type **C**) par déduction.



12a



13a

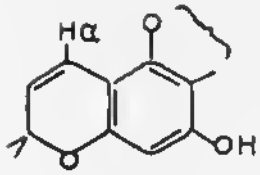


14a

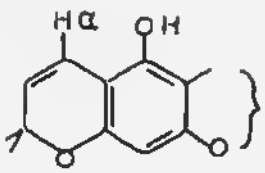
Une étude de R. M. N. va nous fournir une preuve supplémentaire pour les structures de ces trois coumarines.

Etude de R. M. N.

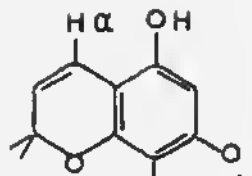
Par des travaux antérieurs (36), nous savons que l'acétylation des composés phénoliques provoque un déplacement des protons voisins. Arnone et Coll. (49) ont pu montrer en outre que l'acétylation d'un hydroxy-chromène provoque un déplacement du doublet du proton Hα vers les champs plus forts avec $\Delta\ \delta = +0{,}3$, $+0{,}4$ ppm, quand cet hydroxyle est en péri, soit en position 5 sur le chromène.



type B



type A



type C

Nous avons voulu rechercher si l'influence de l'acétylation établie dans le cas du CH pour les hydroxy-chromènes, se faisait également sentir dans le cas du CH_2 et du CH_3 pour les hydroxy-chromannes. Nous avons voulu utiliser comme solvant le deutériochloroforme préconisé par Arnone. Malheureusement, seules les chromones **3a** et **5a**, ayant leur hydroxyle chelaté, sont solubles et, même pour celles-ci, aucune conclusion ne peut être tirée du fait de cette chelation.

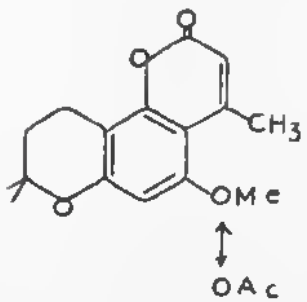
Nous avons donc été amenés à considérer les différences de déplacements chimiques entre les dérivés méthylés et acétylés. De ce fait, nous avons dû limiter notre étude aux trois coumarines (tableau n° 3).

Source : MNHN, Paris

1) *Déplacement du CH_3 (α).*

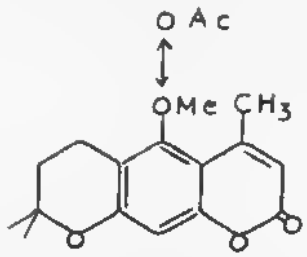
Pour les deux coumarines **13a** et **14a** méthylées qui ont un méthoxyle en péri du CH_2 (α), on observe un déplacement du triplet du CH_2 vers les champs plus forts (+0,26 +0,11) quand on remplace le méthyle par un acétyle sur l'hydroxyle en 5.

Pour la coumarine **12a** méthylée ce déplacement est peu important et en sens inverse.



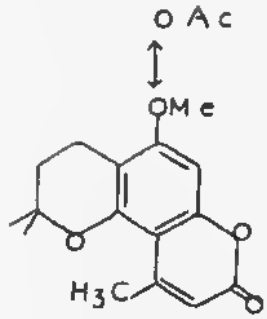
$\Delta\ \delta = -\ 0{,}08$

12a méthylé



$\Delta\ \delta = +\ 0{,}26$

13a méthylé



$\Delta\ \delta = +\ 0{,}11$

14a méthylé

2) *Déplacement du CH_3.*

Ici encore, on observe un déplacement du pic méthyle vers les champs plus forts, quand on remplace un méhyle par un acétyle sur un hydroxyle en péri du méthyle, c'est-à-dire pour les coumarines **12a** et **13a** méthylées. Ce déplacement est pratiquement nul lorsque l'hydroxyle est éloigné, comme c'est le cas pour la coumarine **14a** méthylée.

$\Delta\ \delta = +\ 0{,}10$	$\Delta\ \delta = +\ 0{,}11$	$\Delta\ \delta = +\ 0{,}01$
12a méthylé	**13a** méthylé	**14a** méthylé

La comparaison des spectres de R. M. N. des dérivés méthylés et acétylés des trois coumarines **12a**, **13a** et **14a**, nous permet de confirmer les structures proposées.

3) *Influence du solvant*

Remarquons que le spectre de R. M. N. de la chromone **4a** fait dans l'acide trifluoroacétique est très différent de ceux des chromones **3a** et **5a** faits, eux, dans le deutériochloroforme. La plupart des pics sont déplacés vers les champs plus faibles (tableau n° 2).

Les pics correspondants aux groupements gem-diméthyle et méthyle sont déplacés d'environ —0,20 et —0,35, les pics correspondants à l'hydrogène hétérocyclique et à l'hydrogène aromatique d'environ — 0,70 et — 0,80.

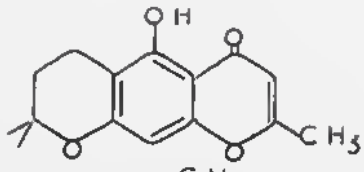
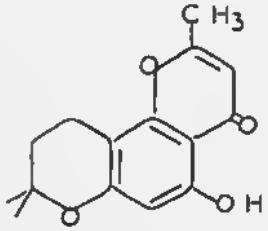
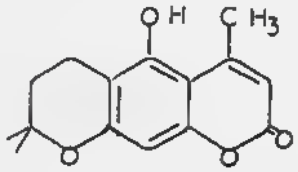
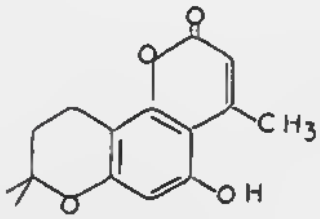
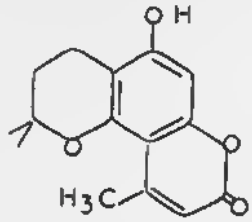
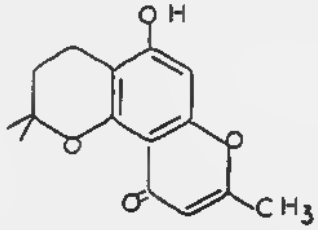
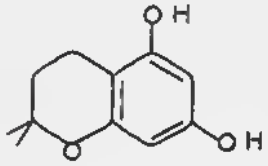
Le comportement anormal de cette chromone nous a amené à penser que le solvant jouait un grand rôle et avait une influence sur les déplacements chimiques des pics relatifs aux divers groupements. Nous avons fait les spectres des deux chromones **3a** et **5a** dans le deutériochloroforme additionné d'acide trifluoroacétique à 8 % et avons pu remarquer que les pics correspondants au groupement méthyle, à l'hydrogène hétérocyclique et à l'hydrogène aromatique sont déplacés vers les champs faibles.

Nous avons voulu voir si cette influence du solvant se faisait également sentir pour les coumarines. Nous n'avons pu étudier qu'une seule coumarine, la coumarine angulaire en 5,6 **14a** (type C), seule soluble dans le deutériochloroforme, mais nous avons également étudié le dérivé acétylé de la coumarine linaire **13a**. L'influence du solvant est ici beaucoup moins importante et seuls les pics correspondants à l'hydrogène aromatique sont déplacés de façon appréciable, vers les champs faibles.

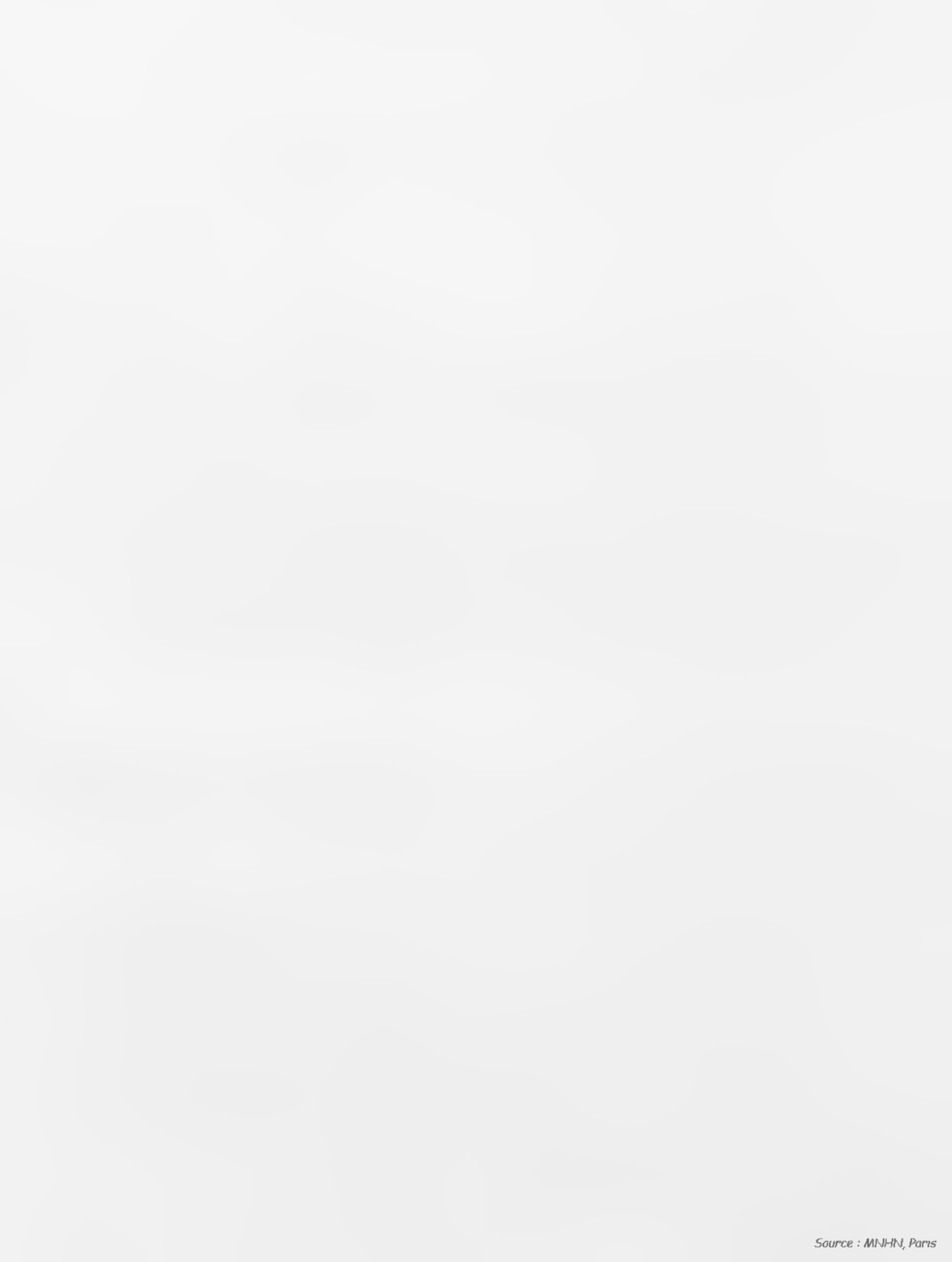
L'influence du solvant sur les déplacements chimiques des pics correspondants aux différents groupements peut donc permettre une différenciation entre chromones et coumarines. L'étude de

Source : MNHN, Paris

Polarité décroissante

9	tache jaune orangé	F : 132 °C	3a	
8	tache rose	F : 244 °C	5a	
7	tache jaune	non identifiée		
6	tache jaune	F : 282-3 °C	13a	
5	tache marron	F : 307 °C	12a	
4	tache jaune	non identifiée		
3	tache orange	F : 248 °C	14a	
2	tache jaune	F : 328 °C	4a	
1	tache orange	chromanne de départ	10a	

Source : MNHN, Paris

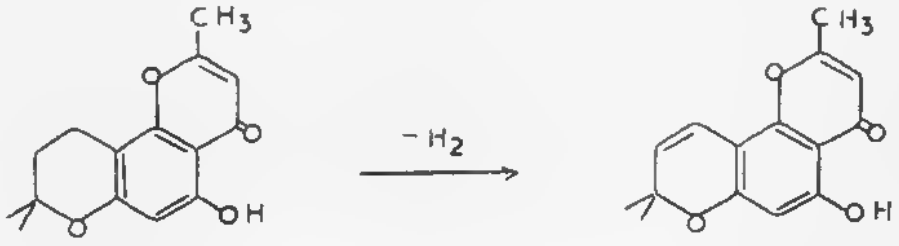


Source : MNHN, Paris

l'influence du solvant a été développée par la suite par MASSICOT, ANKER et nous-même [50] : dans ce cas, le deutériochloroforme est additionné d'une quantité plus importante d'acide trifluoroacétique, ce qui entraîne des déplacements beaucoup plus importants dans le cas des chromones et appréciables dans le cas des coumarines.

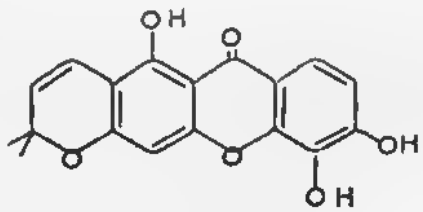
Synthèse de l'Alloptaeroxyline, pyrannochromone naturelle.

Nous avons voulu déshydrogéner l'isohétéropeucénine **5a**, obtenue précédemment, en alloptaeroxyline **6a**, chromone naturelle encore jamais synthétisée.



5 a 6 a

Nous avons envisagé d'utiliser une méthode récente, décrite par JEFFERSON et SCHEINMANN (26) lors de leur synthèse de la jacareubine, pyrannoxanthone naturelle.



Le traitement par le N-bromosuccinimide du dérivé acétylé de la dihydrojacareubine, suivi d'une débromhydratation par chauffage dans la pyridine, provoque l'apparition de la double liaison sur le noyau chromanne. Une désacétylation par chauffage dans la potasse méthanolique donne la jacareubine.

Cette méthode n'avait encore jamais été appliquée aux dihydropyrannochromones.

Après traitement du dérivé acétylé de l'isohétéropeucénine **5a** par le N-bromosuccinimide, nous avons effectué une chromatographie sur couche mince de silice du produit obtenu. Celle-ci révèle l'existence de quatre produits : une tache très importante ayant même Rf qu'un échantillon d'alloptaeroxyline naturelle, une seconde correspondant à l'isohétéropeucénine acétylée, une tache peu importante s'apparentant à l'isohétéropeucénine **5a** et une quatrième de faible intensité que nous identifierons par la suite à l'alloptaeroxyline acétylée.

Nous avons voulu déshydrogéner l'isohétéropeucénine **5a**, obtenue précédemment, en alloptaeroxyacétylée provoque, en une seule étape, la bromuration, la débromhydratation et la désacétylation pour donner l'alloptaeroxyline, fait que nous avons publié récemment (51).

5 a acétylé 6 a

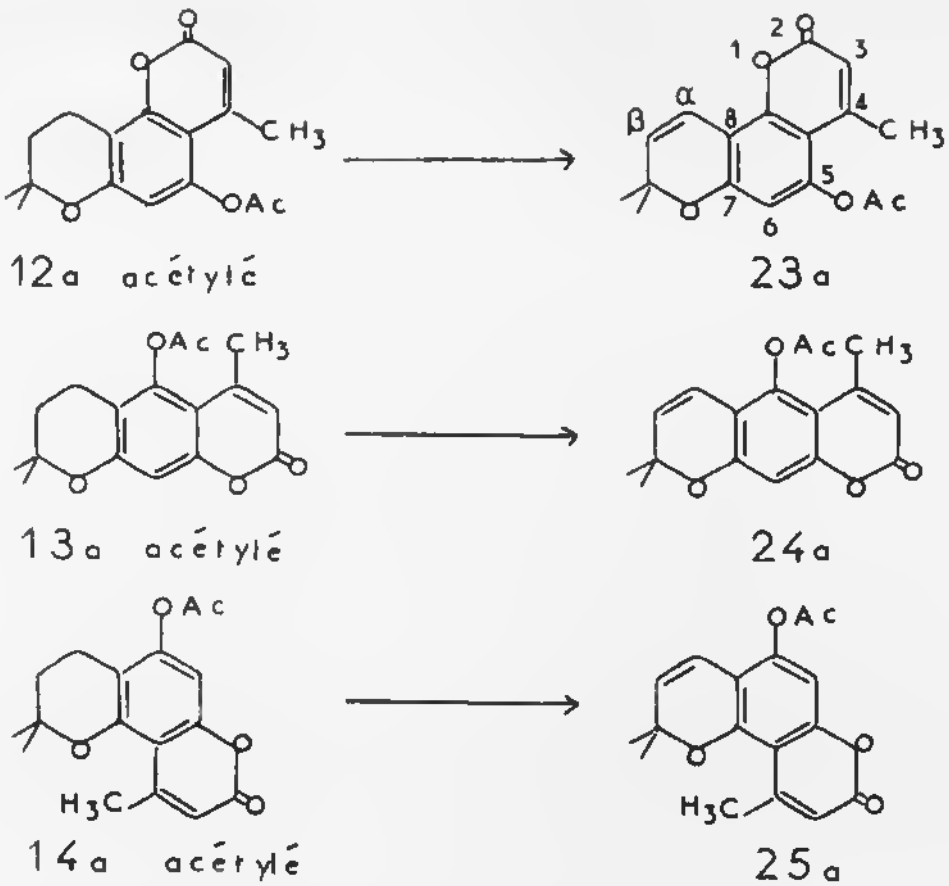
Source : MNHN, Paris

Par chromatographie sur colonne de silice, après élution, évaporation du solvant et recristallisation dans l'éthanol, nous avons pu isoler un premier produit en très faible quantité, dont nous avons pu faire seulement l'analyse et le spectre U.V., l'alloptaeroxyline acétylée. Le produit obtenu ensuite, en quantité prédominante, est en tout point identique à un échantillon d'alloptaeroxyline naturelle, envoyé par le Professeur DEAN, que nous remercions bien vivement. Les deux produits donnent la même tache sur chromatoplaque de silice et ont même point de fusion, non abaissé par mélange. Les spectres U.V. et I.R. sont superposables. Du point de vue R.M.N., le déplacement du singulet correspondant au groupement gem-diméthyle de $\delta = 1{,}38$ ppm (6H) pour l'isohétéropeucénine à $\delta = 1{,}46$ ppm (6H) pour l'alloptaeroxyline est dû à l'apparition de la double liaison sur le noyau chromanne. De plus, les deux protons de la double liaison sont couplés et donnent des signaux à $\delta = 6{,}65$ ppm (1H)d pour Hα et $\delta = 5{,}55$ ppm (1H)d pour Hβ (J = 10 cps) (tableau N° 4).

Il existe en outre un couplage à longue distance entre le proton Hα et le proton aromatique H_4, couplage déjà signalé par Arnone (49).

Déshydrogénation des dihydropyrannocoumarines.

Appliqué successivement aux dérivés acétylés des trois dihydropyrannocoumarines **12a**, **13a** et **14a**, le traitement par le N-bromosuccinimide donne avec un bon rendement les trois pyrannocoumarines acétylées correspondantes **23a**, **24a** et **25a**. Ces dernières ont pu être entièrement caractérisées par leurs points de fusion, leurs spectres U.V., I.R. et de R.M.N.



Au point de vue R.M.N., l'apparition de la double liaison sur le noyau chromanne est toujours caractérisée par le déplacement du singulet correspondant au groupement gem-diméthyle et par les deux doublets correspondants aux deux protons Hα et Hβ de la double liaison.

Source : MNHN, Paris

Dans le cas des coumarines **23a** et **24a**, ayant une position libre en 6, nous avons pu observer en plus un couplage à longue distance, très faible (J=0,6 cps), entre le proton H_δ et le proton H_α. (tableau N° 4).

Le traitement par le N-bromosuccinimide d'une dihydropyrannocoumarine acétylée, que nous signalons ici pour la première fois, provoque, en une seule étape, la bromuration et la débromhydratation, mais non la désacétylation, comme dans le cas de l'isohétéropeucénine acétylée, dihydropyrannochromone.

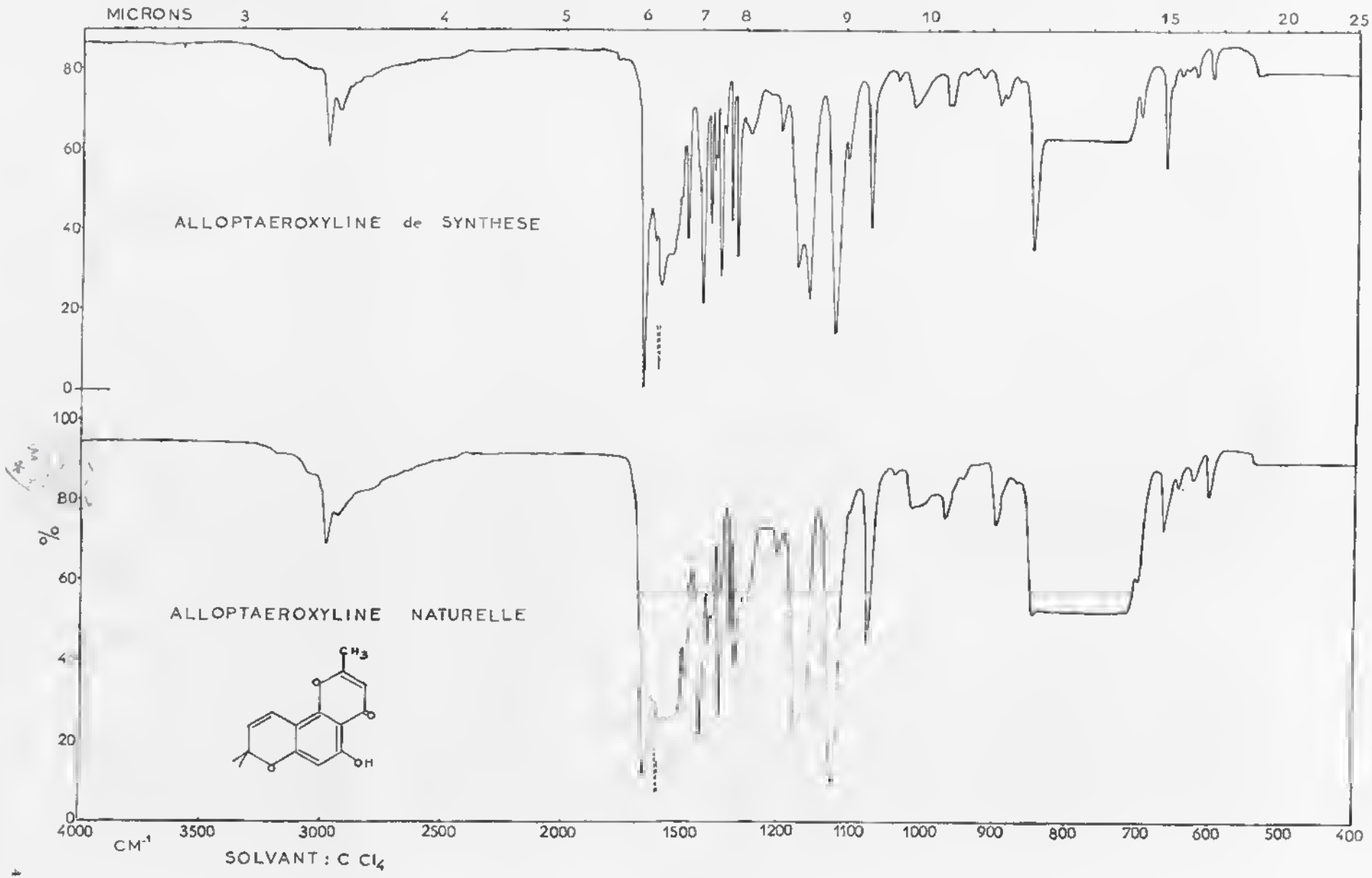
Conclusion.

Ce travail, qui est une généralisation de la *condensation thermique ou réaction de* MENTZER, montre par la multiplicité des produits obtenus, la richesse de cette réaction dans la chimie des hétérocycles.

Les six produits obtenus par cette condensation ont pu être isolés, à l'état pur, par chromatographie sur colonne de silice. Les chromones ont pu être identifiées à des produits connus et les structures des trois coumarines nouvelles ont été établies, grâce à une synthèse non ambiguë de l'une d'entre elles et à une dégradation par ozonolyse d'une seconde. Une étude de R.M.N. des différences de déplacements chimiques des pics correspondants aux différents groupements des coumarines méthylées et acétylées permet une différenciation des trois isomères formés.

Nous avons parallèlement réussi la déshydrogénation des isomères obtenus dans la *condensation thermique*, par une méthode récente décrite pour les dihydropyrannoxanthones et étendue aux dihydropyrannocoumarines et aux dihydropyrannochromones. Nous avons ainsi pu réaliser la première synthèse d'une chromone naturelle : l'alloptaeroxyline.

Source : MNHN, Paris



Source : MNHN, Paris

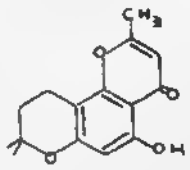
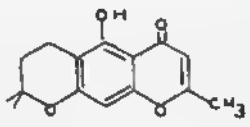
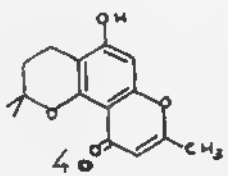
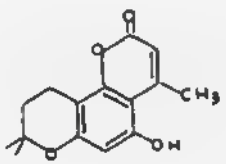
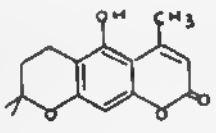
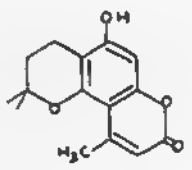
(*) Spectres faits dans $CDCl_3$ + T.F.A.	 5a		 3a		 4a		 12a		 13a		 14a	
	OH	OAc	OH	OAc	(*) OH	OAc	(*) OH	OAc	(*) OH	OAc	OH	OAc
gem-diméthyle ...	1,36	1,37	1,35	1,36	1,53	1,44	1,38	1,37	1,41	1,36	1,40	1,39
CH_2 α ..	2,77 t	2,83 t	2,72 t	2,72 t	2,79 t	2,67 t	2,78 t	2,90 t	2,67 t	2,56 t	2,65 t	2,56 t
CH_2 β ..	1,85 t	1,85 t	1,82 t	1,85 t	1,99 t	1,83 t	1,86 t	1,85 t	1,96 t	1,82 t	1,83 t	1,81 t
CH_3	2,37	2,30	2,31	2,28	2,68	2,28	2,69	2,46 couplé	2.75	2,43 couplé	2,65 couplé	2,58 couplé
OAc		2,38		2,45		2,37		2,34		2,38		2,33
H hétérocycle ...	6,05	5,95	5,97	5,98	6,70	6,08	6,13	6,08 couplé	6,17	6,04 couplé	6,06 couplé	6,06 couplé
H aromatique ...	6,25	6,44	6,25	6,75	7,05	6,79	6,26	6,50	6,52	6,70	6,40	6,65
OH	12,52		13,07									

Tableau N° I

Source : MNHN, Paris

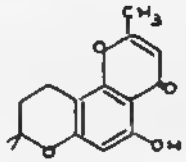
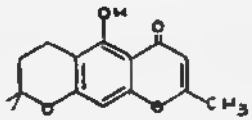
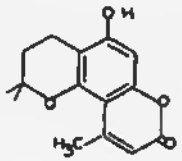
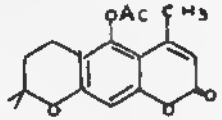
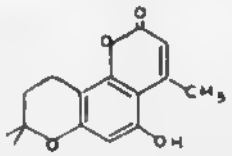
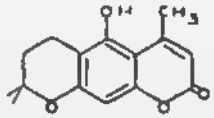
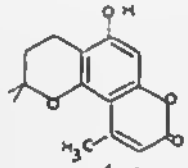
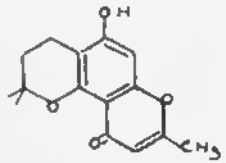
	 5 a		 3 a		 14 a		 13 a acétylé	
	$CDCl_3$	$CDCl_3$ + TFA 8 %	$CDCl_3$	$CDCl_3$ + TFA 8 %	$CDCl_3$	$CDCl_3$ + TFA	$CDCl_3$	$CDCl_3$ + TFA 8 %
Gem-diméthyle	1,36	1,30	1,35	1,38	1,40	1,41	1,36	1,38
CH_2 α	2,77 t	2,82 t	2,72 t	2,73 t	2,65 t	2,68 t	2,56 t	2,58 t
CH_2 β	1,85 t	1,88 t	1,82 t	1,90 t	1,83 t	1,86 t	1,82 t	1,90 t
CH_3	2,37	2,52 couplé	2,31	2,44 couplé	2,65 couplé	2,68	2,43 couplé	2,52 couplé
OAc							2,38	2,44
H hétérocycle	6,05	6,40 couplé	5,97	6,37 couplé	6,06 couplé	6,13	6,04 couplé	6,26 couplé
H aromatique	6,25	6,47	6,25	6,46	6,40	6,49	6,70	6,82

Tableau n° 2 — Influence du solvant

Source : MNHN, Paris

Tableau N° 3 — Déplacement du CH_3 et du CH_2 par acétylation de l'OH en péri.

	 12 a			 13 a		 14 a		 4 a	
	Pechmann	OMe	OAc	OMe	OAc	OMe	OAc	OMe	OAc
gem-diméthyle	1,36	1,36	1,37	1,38	1,36	1,39	1,39	1,42	1,44
CH_2 α	2,82 t	2,82 t	2,90 t	2,82 t	2,56 t	2,67 t	2,56 t	2,63 t	2,67 t
CH_2 β	1,81 t	1,82 t	1,85 t	1,82 t	1,82 t	1,80 t	1,81 t	1,80 t	1,83 t
CH_3	2,53	2,53 couplé	2,46 couplé	2,58 couplé	2,43 couplé	2,57 couplé	2,58 couplé	2,25	2,28
OMe	3,81	3,82		3,80		3,89		3,88	
OAc			2,34		2,38				2,37
H hétérocycle	5,91	5,92 couplé	6,08 couplé	5,97 couplé	6,04 couplé	5,95 couplé	6,06 couplé	5,95	6,08
H aromatique	6,20	6,22	6,50	6,54	6,70	6,40	6,65	6,35	6,79

Source : MNHN, Paris

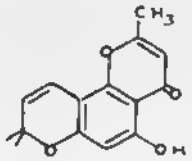
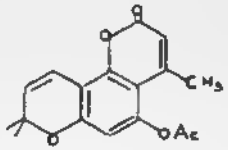
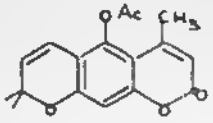
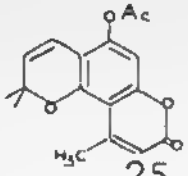
	 6 a	 23a	 24a	 25a
gem-diméthyle	1,46	1,49	1,47	1,53
CH α	6,65 d	6,90 d	6,24 d J = 0,5	6,45 d
CH β	5,65 d	5,71 d	5,76 d	5,72 d
CH_3	2,35 couplé	2,46 couplé J = 1,5	2,42 couplé J = 1,5	2,62 couplé J = 1,5
OAc		2,35	2,40	2,38
H hétérocycle	6,01 couplé	6,06 couplé J = 1,5	6,07 couplé J = 1,5	6,24 couplé J = 1,5
H aromatique	6,23	6,49	6,73 J = 0,5	6,67
OH	12,81			

Tableau N° 4

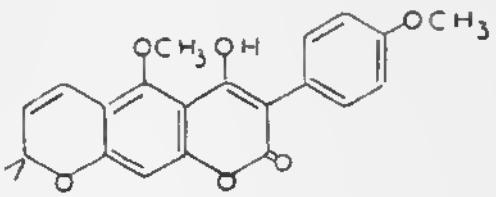
Source : MNHN, Paris

Source . MNHN, Paris

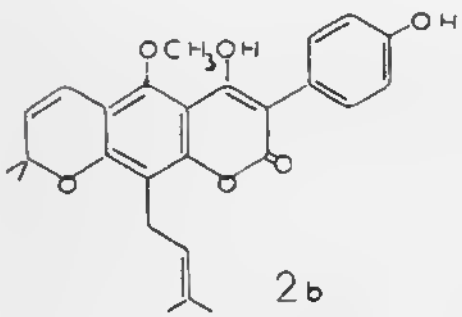
CHAPITRE II

ACIDE ROBUSTIQUE ET ISOMÈRES

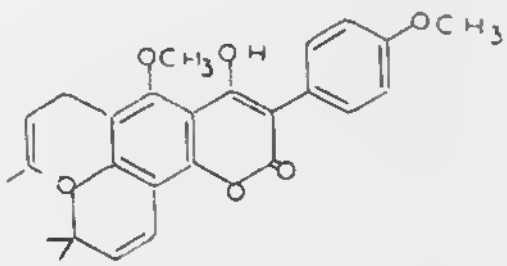
L'acide robustique fut isolé pour la première fois, en 1942, des racines de *Derris robusta* (Légumineuses) par HARPER [52] et sa structure **1b** fut établie en 1964 par JOHNSON, PELTER et BARBER [53] : c'est une phényl-3 hydroxy-4 coumarine, proche de l'acide lonchocarpique **2b**, isolé des mêmes racines et de la scandénine **3b**, extraite de *Derris scandens* (Légumineuses), dont les structures ont été déterminées en 1964 par PELTER et JOHNSON [54].



1b

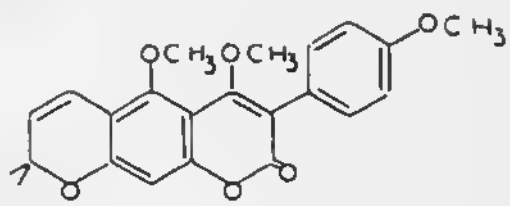


2b



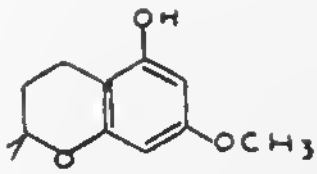
3b

Très récemment, le dérivé méthylé **4b** de l'acide robustique a également été isolé de *Derris robusta* [10].

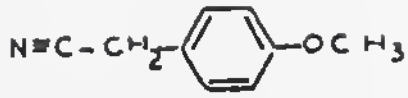


4b

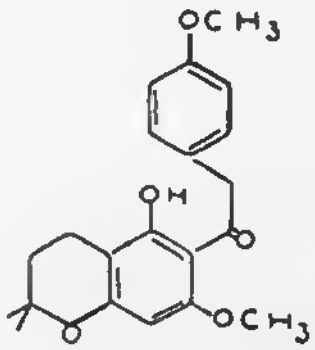
Source : MNHN, Paris



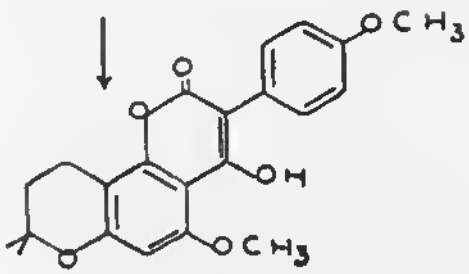
8b



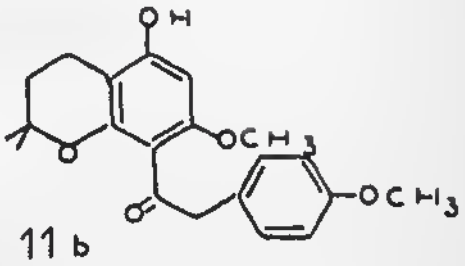
9b



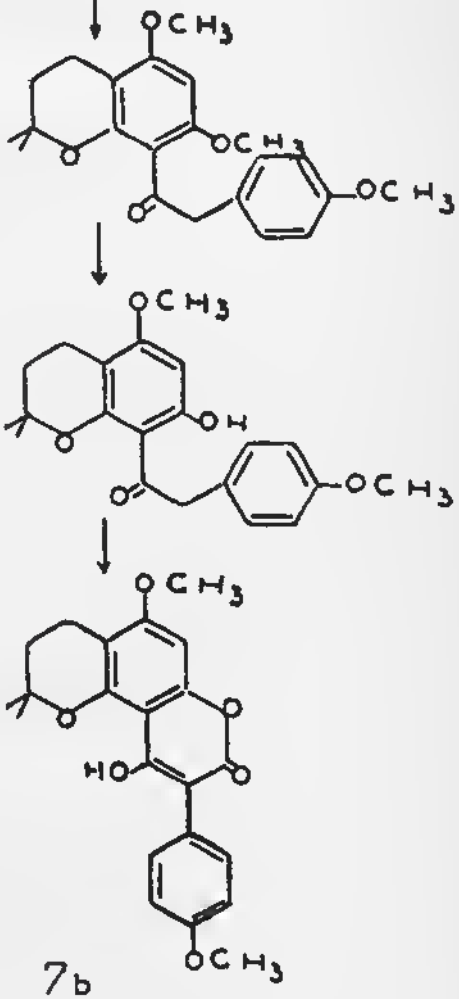
10b



6b



11b

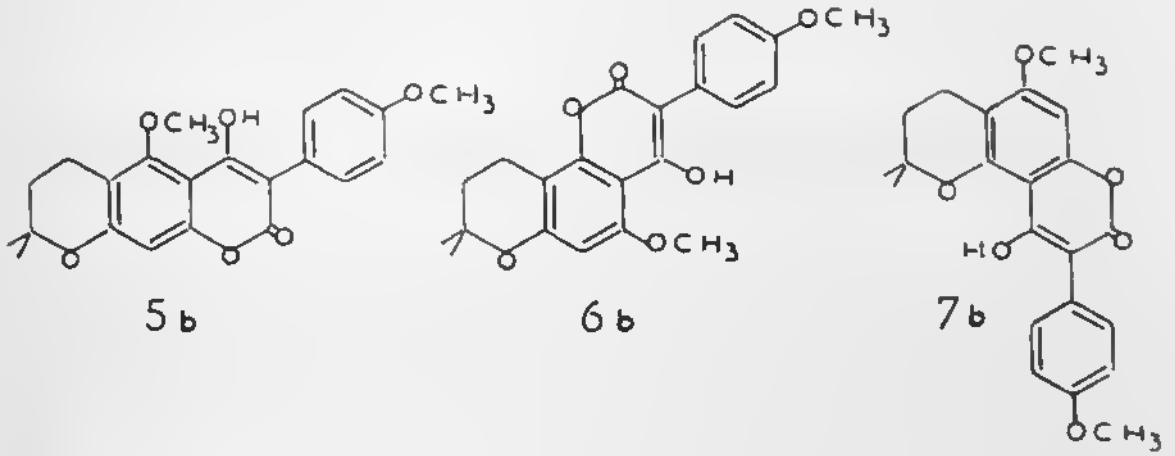


7b

Source : MNHN, Paris

L'établissement de la structure de l'acide robustique **1b** a été laborieux. HARPER [52] supposa tout d'abord que c'était un acide carboxylique contenant deux groupements méthoxyles. Un examen ultérieur en 1946, par RAO et SESHADRI [55], montra que l'échantillon de HARPER était impur et ils établirent qu'il ne s'agissait pas d'un acide carboxylique. SESHADRI et COLL. [56] montrèrent, lors d'une nouvelle étude en 1948, que l'acide robustique **1b** appartenait au même groupe, encore non caractérisé, que la scandénine **3b** et l'acide lonchocarpique **2b**. La structure de cet acide robustique fut complètement déterminée en 1966 par JOHNSON et PELTER [10], grâce à l'étude de ses spectres U.V., I.R., de R.M.N. et au spectre de masse.

L'oxydation de l'acide dihydrorobustique **5b** par l'eau oxygénée en milieu alcalin leur permit d'isoler l'acide *para*-méthoxybenzoïque et l'hydrolyse alcaline de l'acide robustique leur fournit l'acide *para*-méthoxy-phényl acétique. Pour pouvoir déterminer les positions relatives du méthoxyle et du cycle diméthyl-2,2 chromène, les auteurs firent une synthèse non ambiguë des deux acides isodihydrorobustiques **6b** et **7b**, isomères de l'acide dihydrorobustique **5b** et vérifièrent que les deux produits obtenus étaient différents de ce dernier.



5b **6b** **7b**

Par une réaction de HOESCH entre le méthoxy-7 hydrox-5 diméthyl-2,2 chromanne **8b** et le *para*-méthoxy-cyanure de benzyle **9b**, JOHNSON et PELTER [10] ont pu obtenir deux désoxybenzoïnes **10b** et **11b**. En utilisant la méthode de BOYD et ROBERTSON, améliorée par GILBERT [57], qui emploie le chloroformiate de méthyle, la cétone **10b** fut directement transformée en acide α-isodihydrorobustique **6b**, isomère angulaire ayant le noyau chromanne en 7,8 sur la coumarine (type **B**). L'autre désoxybenzoïne **11b** fut méthylée en 5, monodéméthylée en 7, puis transformée comme précédemment en acide β-isodihydrorobustique **7b**, isomère angulaire ayant le noyau chromanne en 5,6 sur la coumarine (type **C**) (rendement 0,024 % pour l'isomère β et non indiqué pour l'isomère α).

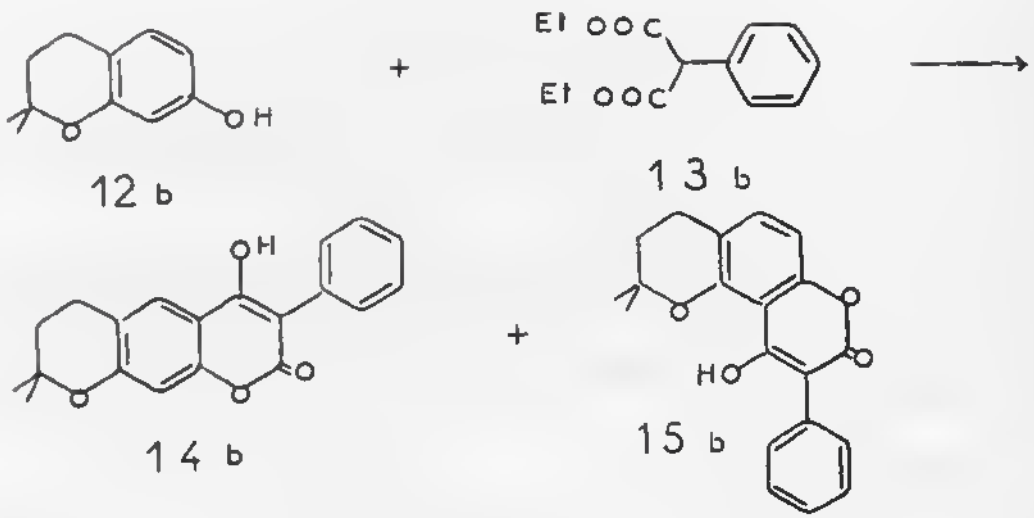
Dans le cadre de notre travail sur la synthèse de nouveaux composés dérivés du noyau diméthyl-2,2 chromanne, nous pouvions envisager l'obtention de la phényl-3 hydroxy-4 coumarine de structure linéaire, l'acide dihydrorobustique **5b**, par la méthode de *condensation thermique*. Nous savons que la condensation d'un phénol substitué ou non avec un malonate d'éthyle (ou de méthyle) monosubstitué conduit à des coumarines hydroxylées en 4 [25].

Avant d'effectuer cette condensation, nous avons cherché à préparer une molécule plus simple. Dans ce but, nous avons utilisé un diméthyl-2,2 chromanne monohydroxylé, l'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **12b** et l'avons condensé avec le phénylmalonate d'éthyle **13b** pour obtenir une phényl-3 hydroxy-4 coumarine.

Condensation thermique de l'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne avec le phénylmalonate d'éthyle.

Par *condensation thermique* entre l'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **12b** et le phénylmalonate d'éthyle **13b**, nous pouvions théoriquement obtenir les deux phényl-3 hydroxy-4 coumarines **14b** et **15b**, suivant l'intervention des hydrogènes en 6 ou en 8 du chromanne **12b**.

Source : MNHN, Paris



Nous avons isolé, avec un bon rendement, un seul produit, facile à purifier et non encore décrit dans la littérature. La chromatographie sur plaque de silice du produit brut montre cependant l'existence de deux substances, dont la deuxième en quantité négligeable n'a pu être isolée.

L'analyse du produit obtenu est en accord avec les deux structures possibles **14b** et **15b**. Les spectres U.V. et I.R. indiquent bien une structure dihydropyrannocoumarinique, mais ne permettent pas de choisir entre les formules **14b** du type **A** et **15b** du type **C**. Seul, le spectre de résonance magnétique nucléaire nous a permis d'établir avec certitude que la dihydropyrannocoumarine présentait une structure linéaire du type **A** ; les deux protons aromatiques 5 et 8 sont caractérisés par deux singulets, prouvant qu'ils sont en *para* l'un de l'autre. Si la cyclisation s'était faite avec l'hydrogène en 8 du chromanne **12b**, les deux protons aromatiques libres en 5 et 6 auraient été en *ortho* l'un par rapport à l'autre, ce qui aurait donné deux doublets et non deux singulets. Le produit obtenu est donc la phényl-3 hydroxy-4 (diméthyl-2',2' dihydropyranno-5'6')- 6,7 coumarine **14b**.

La *condensation thermique* du chromanne monohydroxylé **12b** avec le phénylmalonate d'éthyle **13b** nous a donné un produit nouveau, une phényl-3 hydroxy-4 dihydropyrannocoumarine de structure linéaire.

Nous pouvions donc prévoir que, par *condensation thermique* du dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **16b** avec le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b**, la phényl-3 hydroxy-4 coumarine de structure linéaire se formerait. Cependant, il fallait aussi envisager la formation des deux autres isomères possibles, puisque dans le cas du chromanne dihydroxylé en 5,7 par chauffage avec l'acétylacétate d'éthyle nous avions obtenu les trois isomères possibles (voir chapitre I).

Notre condensation devait donc pouvoir nous donner les trois isomères **18b**, **19b** et **20b**, suivant l'intervention des hydroxyles en 5 ou en 7 et des protons en 6 ou en 8 du chromanne **16b**. Une méthylation sélective en 5 (ou en 7), et non en 4, devait nous conduire aux trois acides dihydrorobustiques **5b**, **6b** et **7b** connus.

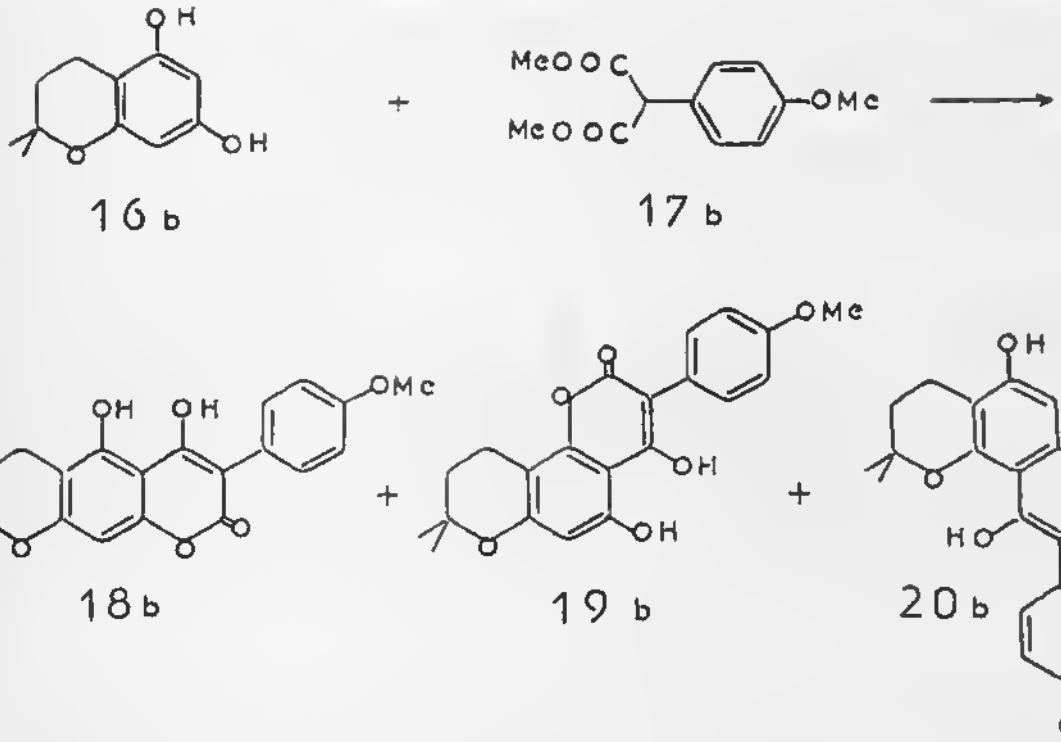
Ayant prévu que nous pouvions obtenir l'acide dihydrorobustique **5b** de structure linéaire, nous avons envisagé de le déshydrogéner en acide robustique **1b**, coumarine naturelle encore jamais synthétisée. Nous avons pensé pouvoir réaliser cette déshydrogénation au moyen du N-bromosuccinimide, méthode déjà utilisée pour la déshydrogénation de méthyl-4 dihydropyrannocoumarines (chapitre I).

Condensation du dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne avec le para-méthoxy phénylmalonate de méthyle.

Le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **16b** se prépare par une réduction de CLEMMENSEN de la chromanone correspondante (chapitre I).

Le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b** s'obtient à partir de l'acide *para*-méthoxy phényl acétique, suivant la technique de NOVAK et COLL. [58].

Source : MNHN, Paris



Nous avons fait plusieurs essais de *condensation thermique* entre le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **16b** et le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b** dans le but d'obtenir les trois isomères théoriquement possibles. En réalité, nous avons toujours isolé le même produit *1*, chromatographiquement pur, avec un rendement atteignant même 73 % dans le cas d'un chauffage pendant 15 heures à 170-230 °C. Le produit *1* est facilement cristallisable et donne une coloration bleue avec le chlorure ferrique en solution alcoolique. Une chromatographie sur couche mince de silice du produit brut de la réaction, révèle pourtant l'existence de quatre produits fluorescents, dont deux seulement donnent une coloration par pulvérisation d'un composé diazoïque, fait à partir de *para*-nitro *o*-toluidine [41].

Nous n'avons malheureusement pas réussi à séparer ce mélange.

Preuve de structure du produit obtenu par condensation thermique.

Son analyse correspond à l'un des trois isomères possibles, **18b**, **19b** ou **20b**. Son spectre I.R. montre la présence d'un hydroxyle chelaté, avec une large bande à 3.450 cm^{-1}, ainsi que l'existence d'un carbonyle représenté par une bande fine à 1.645 cm^{-1}. La position de ce carbonyle est caractéristique des hydroxy-4 coumarines [59].

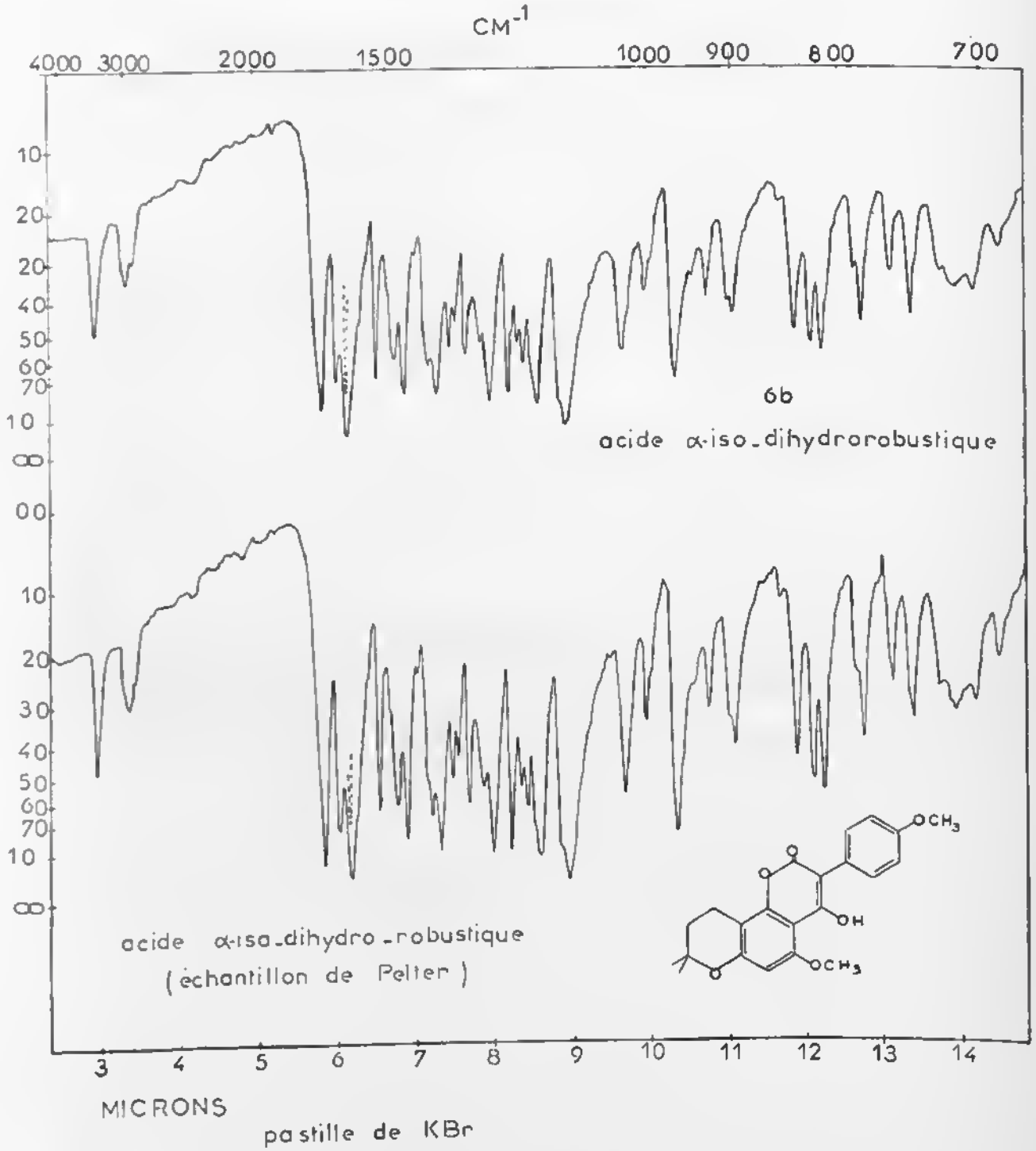
De ces faits, nous pouvons déduire que le produit *1*, ayant un hydroxyle chelaté ne peut pas être l'isomère angulaire ayant le noyau chromanne en 5,6 **20b** (type **C**).

Par acétylation, ce produit donne un dérivé facilement cristallisable dont l'analyse correspond à un diacétate. Le spectre I.R. de ce diacétate indique la présence d'un acétyle (1.780 cm^{-1}) et d'un carbonyle (1.728 cm^{-1}) très déplacés, car nous sommes en présence d'une diacétoxy-4,5 coumarine. Le spectre de R.M.N. montre l'existence d'un noyau diméthyl-2,2 chromanne avec un singulet correspondant au groupement *gem*-diméthyle et deux triplets correspondant aux deux groupements méthylènes. Ce spectre indique également la présence de deux groupements acétyles, d'un groupement méthoxyle, d'un proton aromatique isolé et de quatre protons aromatiques couplés deux à deux et représentés par deux doublets.

Ce spectre de R.M.N. confirme une structure dihydropyrannocoumarinique, mais ne permet pas de faire une distinction entre les deux isomères linéaire **18b** (type **A**) et angulaire en 7,8 **19b** (type **B**).

Nous avons dû recourir à la méthylation du produit *1* sélective en 5 ou totale en 4 et 5. Dans les deux cas, nous devions aboutir à des produits connus.

Source : MNHN, Paris



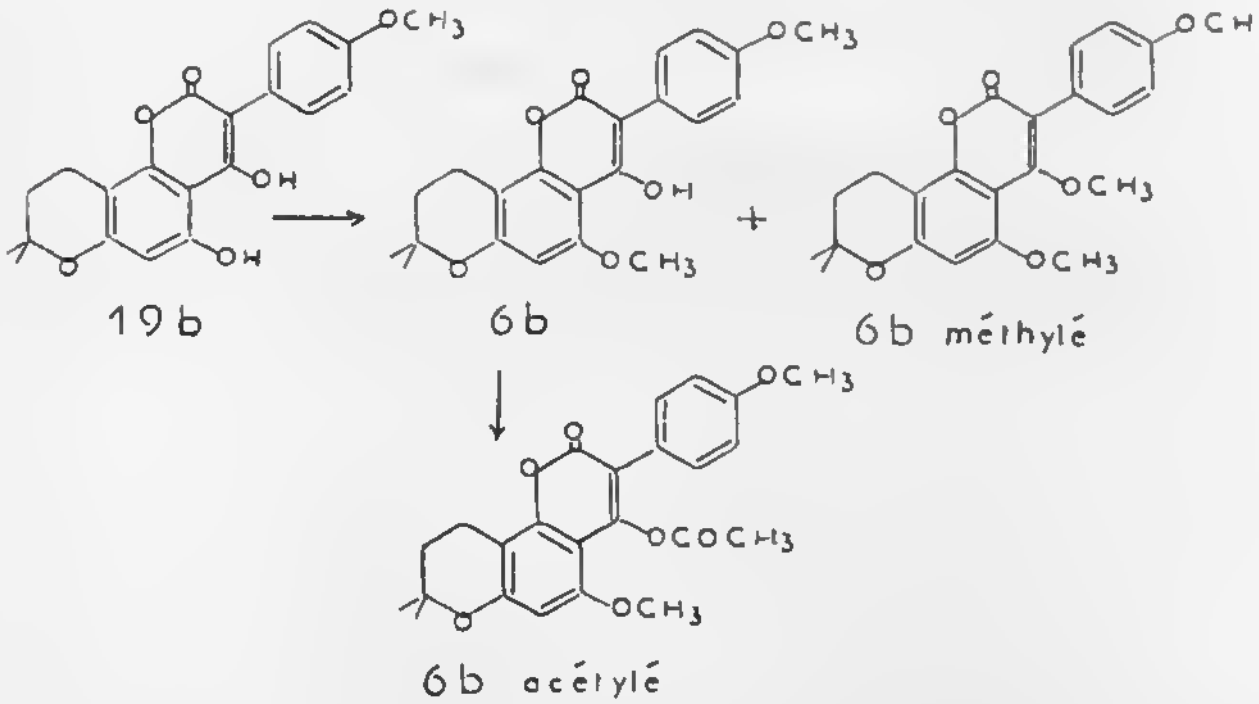
Dans ce but, nous avons successivement essayé la méthylation par le sulfate de méthyle dans la soude à 5 % sur le dérivé dihydroxylé et la méthylation de Jurd sur le dérivé diacétylé.

Ces deux méthodes ont échoué. Par contre, une méthylation par le sulfate de méthyle dans l'acétone en présence de carbonate de potassium, a donné deux sortes de cristaux ne donnant pas de coloration avec le chlorure ferrique en solution alcoolique. Les premiers cristaux ont pu être comparés a un échantillon

Source : MNHN, Paris

d'acide α-isodihydrorobustique **6b**, isomère angulaire en 7,8 et méthylé en 5 (type **B**), envoyé par le Docteur A. PELTER, que nous remercions. Le point de fusion n'est pas abaissé par le mélange et les spectres I.R. sont superposables. Les spectres U.V. et de R.M.N. sont identiques à ceux décrits dans la littérature [10].

Le dérivé acétylé de **6b** a pu être obtenu et caractérisé. Son spectre de R.M.N. montre l'existence d'un acétyle. De plus, le méthoxyle en 5 de l'acide α-isodihydrorobustique **6b** est déplacé par acétylation de l'hydroxyle en 4, vers les champs forts, ce qui montre qu'il se trouve en péri de cet hydroxyle.



Le deuxième produit isolé après méthylation, présente un point de fusion voisin de celui indiqué dans la littérature [10] pour l'α-isodihydrorobustate de méthyle. L'analyse du produit est en accord avec cette structure et les spectres I.R. et de R.M.N. identiques à ceux décrits [10]. Remarquons qu'ici encore, le méthoxyle en 5 est déplacé, par suite de l'existence d'un méthoxyle en 4, dans le sens observé dans le cas d'un acétyle en 4. Le proton aromatique isolé, qui n'était pas influencé par acétylation du dérivé monométhylé **6b**, est ici déplacé vers les champs forts.

La *condensation thermique* entre le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **16b** et le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b** donne donc avec un bon rendement un seul produit, l'isomère angulaire ayant le noyau chromanne en 7,8 sur la coumarine (type **B**) **19b**. Les autres isomères se sont peut-être formés, mais de toutes façons en quantités très faibles et n'ont malheureusement pas pu être isolés.

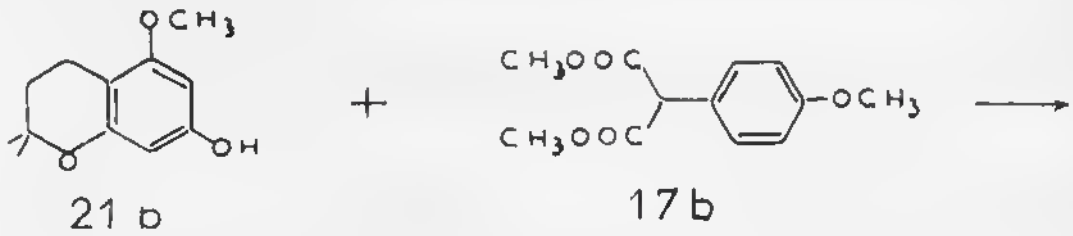
⁂

N'ayant pu obtenir l'isomère linéaire dans cette condensation, nous avons envisagé de condenser le méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **21b** avec le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b**. Cette condensation ne pouvait théoriquement nous donner que deux isomères, par suite de la présence d'un seul hydroxyle, l'acide dihydrorobustique **5b**, isomère linéaire (type **A**) et l'acide β-isodihydrorobustique **7b**, isomère angulaire en 5,6 (type **C**).

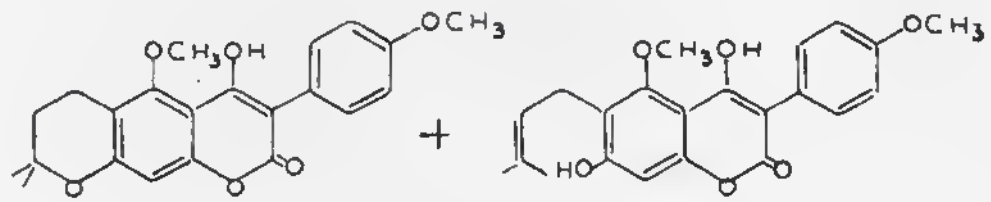
Il fallait cependant envisager la possibilité d'ouverture du cycle chromanne avec formation d'une chaîne isopentényle; un tel exemple a déjà été signalé au cours de la condensation de ce même chromanne **21b** avec la méthoxy-4 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone, que nous avons effectuée dans le but d'obtenir l'osajaxanthone [44], [45].

Source : MNHN, Paris

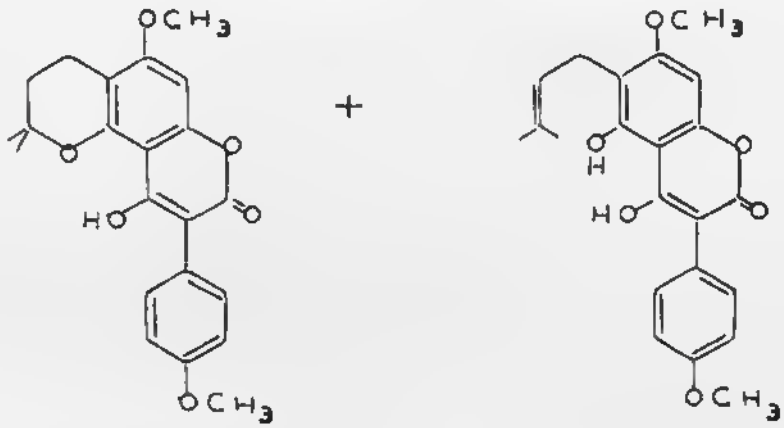
On pouvait donc s'attendre à trouver parmi les produits de la réaction, non seulement les deux dihydropyrannocoumarines **5b** et **7b**, mais aussi deux isopentényl-coumarines **22b** et **23b**.



21 b + 17 b →



5b + 22b



7b + 23b

Condensation thermique entre le méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne et le para-méthoxy phénylmalonate de méthyle.

Le méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **21b** s'obtient par réduction de Clemmensen de la chromanone correspondante, elle-même préparée à partir de la dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanone (chapitre 1), suivant la technique de George et Robertson [40] légèrement améliorée. La dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanone est benzylée en 7 par le bromure de benzyle, méthylée en 5 par l'iodure de méthyle puis débenzylée par hydrogénolyse sur charbon palladié.

Nous avons fait plusieurs essais de *condensation thermique* entre le méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **21b** et le *para*-méthoxy phénymalonate de méthyle **17b** en faisant varier la température et nous avons traité le mélange réactionnel par l'éther; le produit insoluble cristallise facilement pour donner un produit chromatographiquement pur, qui se forme toujours en quantité

Source : MNHN, Paris

prédominante. Le rendement de ce produit atteint 33 % si on maintient le chauffage à 170-220° pendant 14 heures.

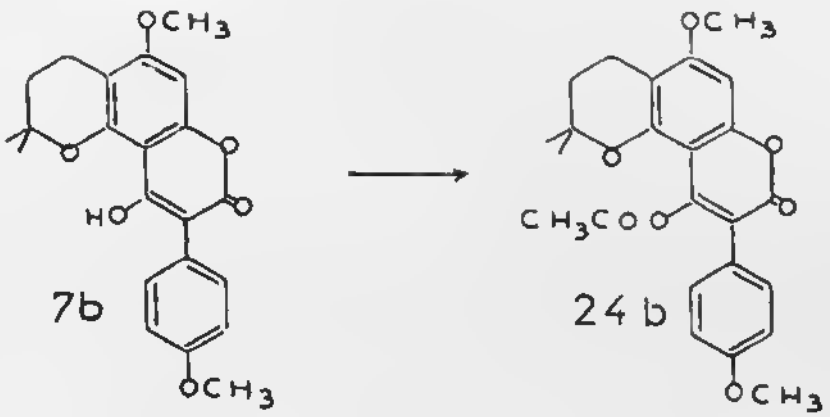
Une chromatographie sur couche mince de silice de la solution éthérée montre l'existence de 5 produits dont les taches correspondantes peuvent être révélées par un composé diazoïque fait à partir de nitro-4 *o*-toluidine [41]; l'une d'elles correspond au produit insoluble dans l'éther.

Preuve de structure du produit prédominant dans cette condensation.

L'analyse centésimale du produit insoluble dans l'éther est en accord avec l'une des quatre structures possibles. Son point de fusion est identique à celui indiqué dans la littérature [10] pour l'acide β-isodihydrorobustique **7b**, isomère angulaire en 5,6 (type C), et très différent de celui indiqué pour l'isomère linéaire, acide dihydrorobustique **5b**. Les spectres U.V., I.R. et de R.M.N. sont identiques à ceux décrits par JOHNSON et PELTER [10] pour **7b**.

La méthylation de ce produit par le diazométhane donne un dérivé monométhylé, en tout point identique au β-isodihydrorobustate de méthyle décrit dans la littérature [10].

Le dérivé acétylé a pu être préparé et caractérisé. Remarquons que dans ce cas, au point de vue R.M.N., le déplacement chimique du pic correspondant au groupement méthoxyle en 7 n'est pas influencé par l'acétylation de l'hydroxyle en 4, tandis que le déplacement chimique du pic correspondant au groupement gem-diméthyle est déplacé vers les champs forts, ce qui montre bien que l'hydroxyle en 4 est loin du méthoxyle en 7 et proche du groupement gem-diméthyle.



Recherche des autres produits formés dans cette condensation.

La solution éthérée est constituée d'un mélange de cinq produits décelés par chromatographie sur couche mince de silice. Les taches correspondantes sont révélées par pulvérisation d'une solution de soude à 5 %, suivie d'une pulvérisation d'un composé diazoïque obtenu à partir de la nitro-4 *o*-toluidine [41] et donnent des couleurs différentes.

Polarité décroissante ↑		
	tache marron	*5*
	tache jaune très pâle	*para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle.
	tache rose	*3*
	tache jaune	acide β-isodihydrorobustique
	tache orangée	chromanne de départ

Nous pouvons tout de suite remarquer parmi ces cinq taches que deux correspondent aux produits de départ et qu'une troisième correspond au produit que nous avons identifié comme étant

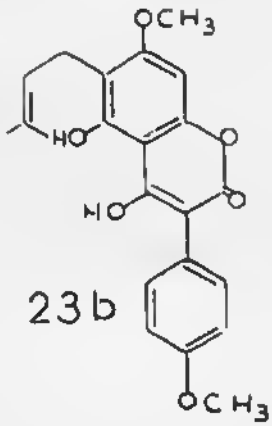
Source : MNHN, Paris

l'acide β-isodihydrorobustique **7b**, isomère angulaire en 5,6 (type **C**). Les deux autres taches correspondent aux produits *3* et *5*, dont l'un est susceptible d'être l'acide dihydrorobustique **5b**, isomère linéaire du type **A**.

Recherche de l'acide dihydrorobustique.

Le produit *5*, correspondant à la tache marron, cristallise dans l'éthanol sous forme de petites aiguilles jaunes, et donne une coloration avec le chlorure ferrique en milieu alcoolique.

Or, le seul produit, ayant un hydroxyle chelaté et susceptible de se former, est l'isomère ouvert, l'isopentényl-coumarine **23b**.



23b

Ce produit a été isolé en quantité trop faible pour pouvoir en faire une étude plus approfondie.

Le produit *3*, correspondant à la tache rose, cristallise en petites aiguilles blanches très fines de point de fusion identique à celui décrit dans la littérature [10] pour l'acide dihydrorobustique **5b** isomère linéaire (type **A**). Les spectres U.V. et de R.M.N. sont identiques à ceux décrits pour l'acide dihydrorobustique, obtenu par PELTER et JOHNSON en hydrogénant l'acide robustique naturel.

C'est la première fois que ce corps est préparé par synthèse totale.

Le produit *3* a pu être acétylé et le dérivé monoacétylé obtenu caractérisé par résonance magnétique nucléaire (cf. tableau N° 6).

Synthèse de l'acide robustique.

Le traitement par le N-bromosuccinimide du dérivé monoacétylé de l'acide dihydrorobustique **5b**, provoque en une seule étape l'apparition de la double liaison sur le noyau chromanne, pour donner l'acide robustique acétylé. Remarquons que la déshydrogénation se fait ici d'une manière analogue à celle des dihydropyranno méthyl-4 coumarines, étudiées au chapitre I.

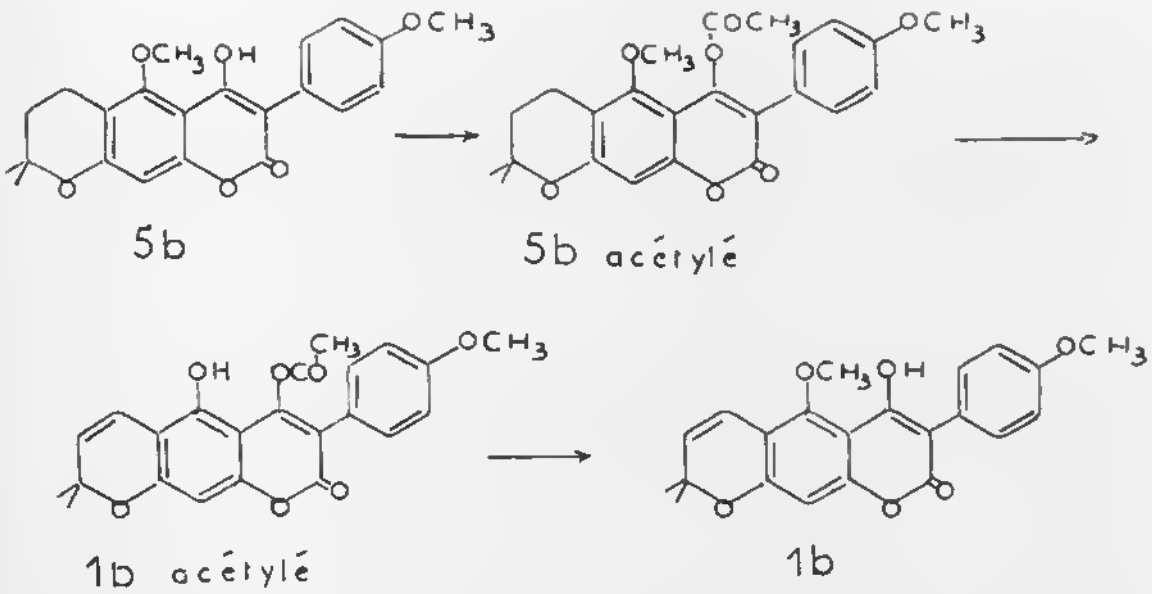
Au point de vue R.M.N., l'apparition de cette double liaison est caractérisée par deux doublets, et provoque le déplacement du pic correspondant au groupement gem-diméthyle, vers les champs faibles.

La désacétylation de l'acide robustique acétylé, effectuée dans la potasse méthanolique, donne l'acide robustique **1b**. Ce dernier présente la même tache sur chromatoplaque de silice qu'un échantillon d'acide robustique naturel, envoyé par le Docteur A. PELTER, que nous remercions. Nous regrettons vivement de ne pas avoir obtenu suffisamment d'acide robustique **1b**, synthétisé ici pour la première fois, pour pouvoir faire ses spectres I.R. et de R.M.N.

Ainsi, le méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2.2 chromanne **21b**, par condensation avec le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b**, nous a donné trois produits parmi les quatre isomères possibles.

Parmi ces trois produits, l'un est prédominant, l'acide β-isodihydrorobustique **7b**, isomère angulaire en 5.6 (type **C**), ce qui montre que la position 8 du chromanne est favorisée dans cette condensation.

Source : MNHN, Paris



L'isomère ouvert **23b** se forme en quantité peu importante, contrairement au cas de la condensation de ce même chromanne avec la méthoxy-4 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone.

L'isomère **5b** se forme, mais malheureusement en très faible quantité. Néanmoins, nous avons pu réaliser, ici, la première synthèse de l'acide dihydrorobustique. Une déshydrogénation, nous a permis de synthétiser pour la première fois l'acide robustique **1b**, produit naturel.

Discussion.

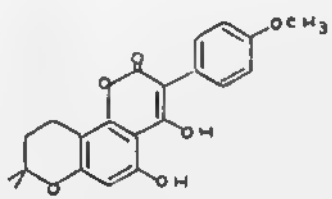
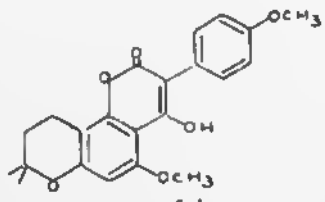
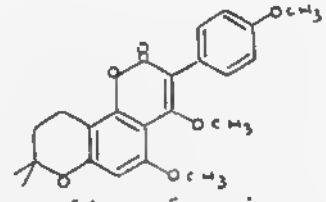
Au cours des condensations du *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle avec le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne et de son dérivé méthylé en 5, nous avons pu constater que les produits de structure angulaire se forment préférentiellement. L'isomère linéaire se forme très peu dans les deux cas et n'a même pas pu être isolé dans le cas du chromanne dihydroxylé. Nous pensons que, dans ce cas, les différents isomères sont très difficiles à séparer par suite de la grande insolubilité des produits. La présence d'un méthoxyle rend les produits plus solubles, ce qui explique que nous ayons pu isoler l'isomère linéaire dans la condensation faite à partir du méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne.

Conclusion.

Toutes ces condensations nous ont permis de synthétiser trois produits connus, les deux isomères angulaires de type **B** et **C**, de l'acide dihydrorobustique et l'acide dihydrorobustique lui-même, synthétisé ici pour la première fois. Ce dernier a pu être déshydrogéné en acide robustique, produit naturel dont nous décrivons ici la première synthèse.

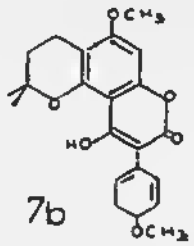
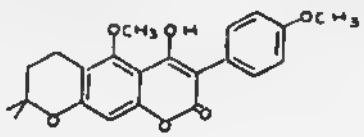
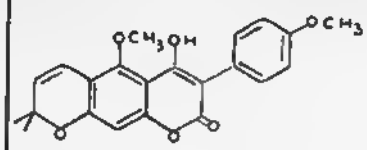
Source : MNHN, Paris

TABLEAU N° 5

	 19b		 6b			 6b méthylé
	OH	OAc	OH PELTER		OAc	
gem-diméthyle	1,45	1,37	1,35	1,37	1,41	1,38
CH_2	1,94 t 2,88 t	1,87 t 2,93 t	1,83 t 2,83 t	1,85 t 2,88 t	1,87 t 2,91 t	1,86 t 2,87 t
OCH_3	4,03	3,85	3,80 3,94	3,82 3,97	3,87 3,89	3,49 3,85 3,88
OAc		2,03 2,30			2,12	
H aromatique isolé	6,58	6,48	6,29	6,30	6,36	6,29
H aromatique	7,18 d 7,51 d	6,95 d 7,36 d J = 9	6,94 d 7,47 d	6,94 d 7,47 d	7,02 d 7,47 d	6,87 d 7,46 d
OH				9,72		

Source : MNHN, Paris

TABLEAU N° 6

	 7b			 5b			 1b	
	OH PELTER		OAc	OH PELTER		OAc	OH PELTER	OAc
Gem-diméthyle	1,43	1,43	1,34	1,39	1,40	1,40	1,48	1,65
CH_2	1,88 t 2,68 t	1,89 t 2,70 t	1,79 t 2,66 t	1,85 t 2,79 t	1,85 t 2,82 t	1,85 t 2,83 t		
CH							5,77 d 6,52 d J = 10	5,82 d 6,83 d J = 10
OMe	3,79 3,83	3,85 3,88	3,85 3,89	3,81 3,94	3,83 3,97	3,87 3,92	3,82 3,96	3,90 3,92
OAc			2,08			2,18		2,18
H aromatique	6,43 6,93 d 7,43 d	6,48 6,97 d 7,52 d	6,51 6,96 d 7,37 d	6,62 6,96 d 7,46 d	6,63 6,96 d 7,36 d	6,78 7,08 d 7,51 d	7,49 d 6,95 d 6,63 d J = 9	6,83 7,09 d 7,50 d J = 9,5

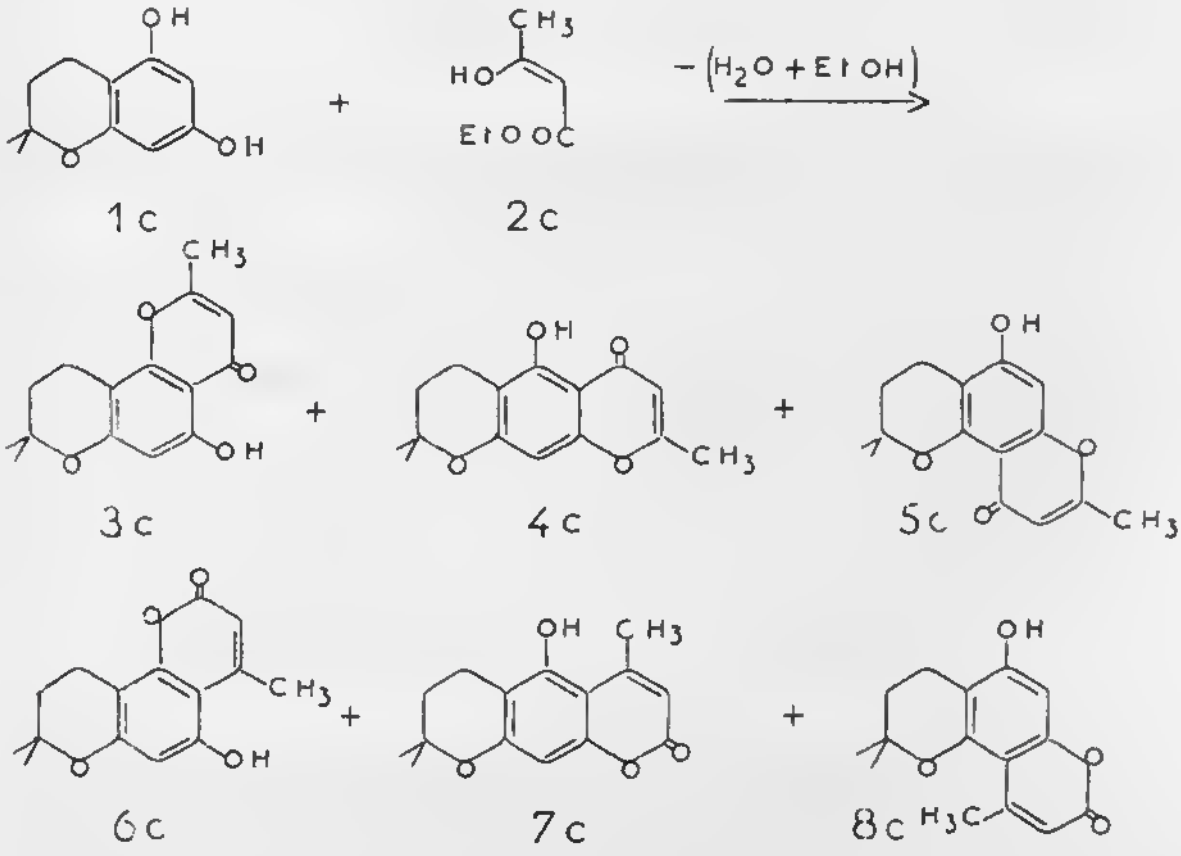
Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

CHAPITRE III

HYPOTHÈSE DE MÉCANISME DES CONDENSATIONS THERMIQUES PRÉCÉDENTES

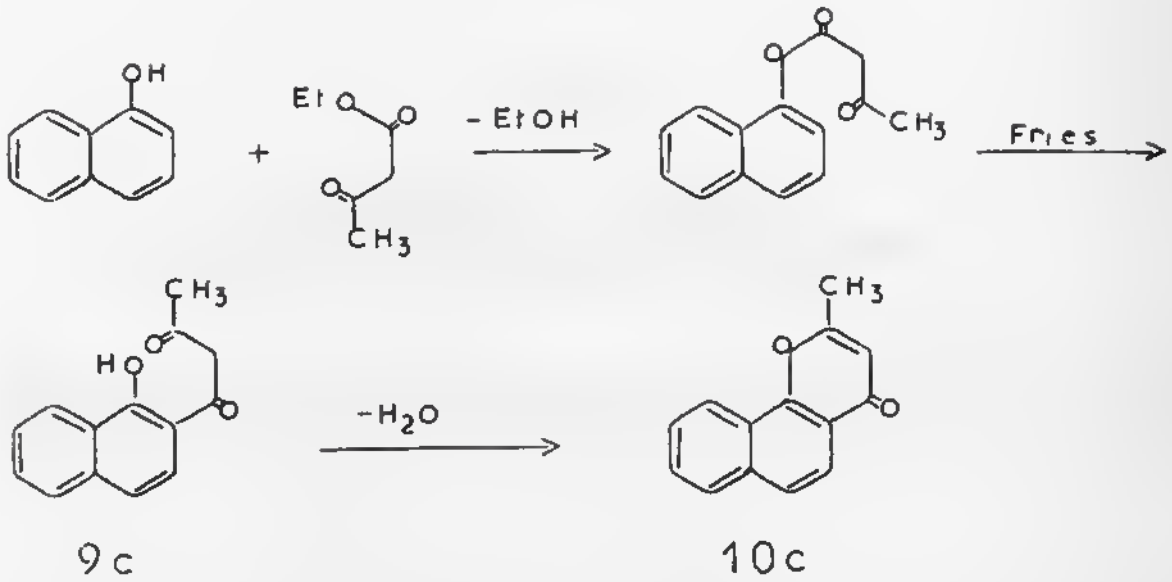
Par *condensation thermique* entre le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **1c** et l'acétylacétate d'éthyle **2c**, nous avons pu isoler les six isomères théoriquement possibles : trois chromones **3c**, **4c** et **5c** et trois coumarines **6c**, **7c** et **8c** (voir chapitre I).



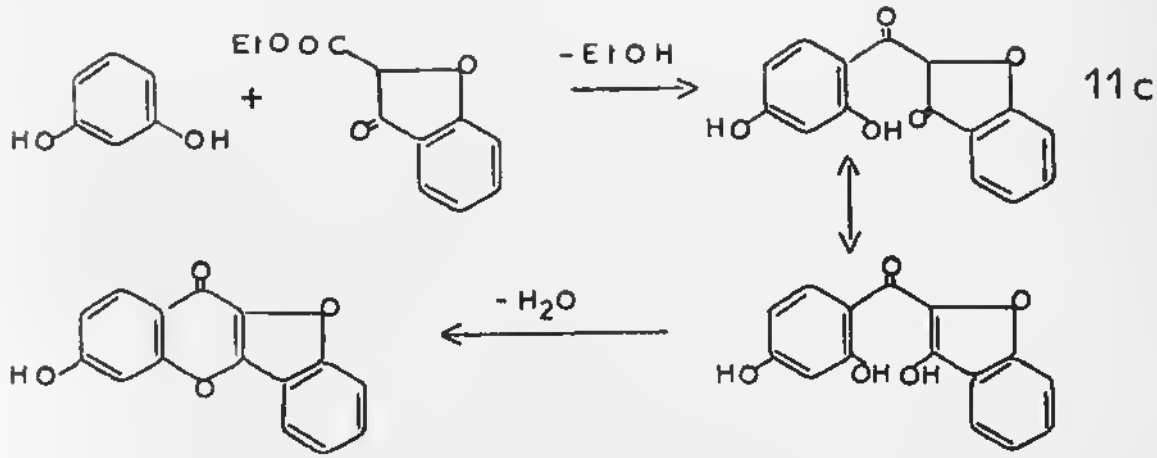
Le mécanisme de cette réaction est mal connu, cependant, l'hypothèse la plus généralement admise est la formation d'un ester entre le phénol et l'ester β-cétonique. Un tel ester a été isolé pour la première fois par MENTZER et COLL. [60] dans le cas de la condensation du phénol avec le naphtyl-malonate d'éthyle.

MOLHO et AKNIN [61] ont pu envisager que, dans le cas d'un acylacétate d'éthyle, la condensation s'effectuait avec certains phénols par une transestérification suivie d'une migration de type Fries et que la β-dicétone **9c** ainsi obtenue se cyclisait en chromone **10c**. Cette β-dicétone **9c** a effectivement été isolée au cours de certaines de ces condensations.

Source : MNHN, Paris



NÉPAULT et MENTZER [62] ont apporté plus tard un argument en faveur de ce mécanisme. Ils ont isolé, dans le cas de la condensation du résorcinol avec la coumaranone carboxylate d'éthyle, une β-dicétone : la dihydroxy-2,4 coumaranone **11c**.



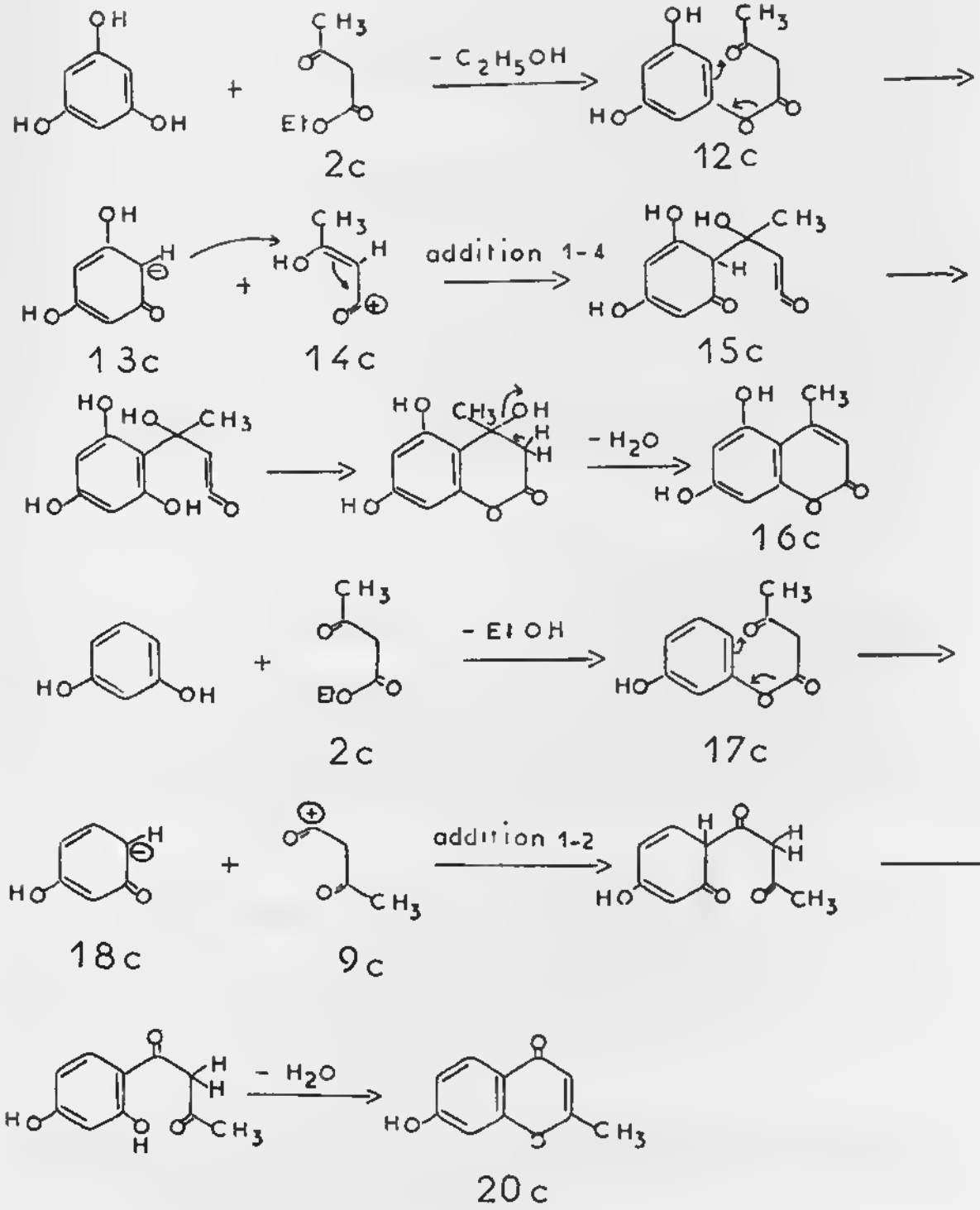
Dans notre cas, le phénol choisi : le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **1c**, par *condensation thermique* avec l'acétylacétate d'éthyle **2c**, donne non seulement des chromones mais aussi des coumarines. Or, nous savons que la formation de coumarines aux dépens de chromones, est en relation étroite avec le nombre d'hydroxyles libres du phénol. Ainsi, les monophénols substitués conduisent par condensation avec l'acétylacétate d'éthyle à des chromones, tandis que les triphénols ne donnent eux que des coumarines. Avec les diphénols, il peut y avoir obtention à la fois de chromones et de coumarines. Cette mise au point a été faite par D. Molho [24]. Plus récemment, M. GUYOT obtint également une coumarine par chauffage du phloroglucinol avec l'éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone [44].

Si dans un milieu réactionnel, le phénol comporte plusieurs hydroxyles, l'acidité sera plus grande et l'énolisation de l'ester pourra se faire. Sous sa forme énolisée, l'acétylacétate d'éthyle par exemple, pourra conduire avec un triphénol tel le phloroglucinol, à une coumarine. Nous pouvons admettre que, dans une première étape, il y a transestérification entre le phénol et l'ester avec formation de l'ester **12c**. Cet ester pourrait ensuite se couper en deux ions ou radicaux, suivant que la réaction est hétéro-

Source : MNHN, Paris

lytique ou homolytique. Rien ne permet encore de savoir si les *condensations thermiques* étudiées ici sont à caractère ionique ou radicalaire.

Les deux ions ou radicaux formés, correspondants au phloroglucinol sous sa forme cétonique **13c** et à l'acétylacétate énolisé **14c**, pourraient se condenser par une addition 1-4 du type Michael et le cétène obtenu **15c** s'énoliser, se cycliser puis se déshydrater en coumarine **16c**.



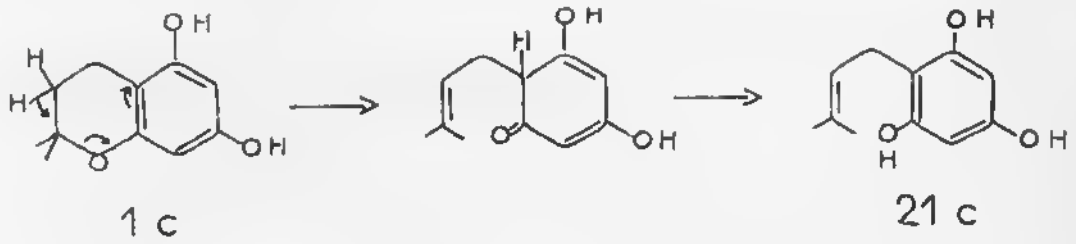
Source : MNHN, Paris

Dans le cas d'un diphénol, tel le résorcinol, le milieu ne sera pas suffisamment acide pour énoliser complètement l'ion ou radical acétylacétate. L'ester **17c**, formé au cours de la première étape, pourra conduire par coupure à deux ions ou radicaux. L'ion ou radical résorcinol **18c** sera sous sa forme cétonique mais l'ion ou radical acétylacétate pourra réagir soit sous sa forme énolisée **14c** pour conduire, par le même mécanisme que celui proposé ci-dessus à une coumarine, soit sous sa forme dicétonique **19c** avec formation cette fois d'une chromone **20c**. L'addition 1-2 entre **18c** et **19c**, analogue à la transposition de Fries serait ensuite suivie d'une énolisation puis d'une déshydratation.

Or, nous avons pu remarquer que, dans le cas de la condensation entre le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **1c** et l'acétylacétate d'éthyle **2c**, à basse température les six isomères possibles peuvent être isolés, tandis qu'en augmentant le temps de chauffage et en élevant la température en fin de réaction, seules les trois coumarines se forment.

Notons que, dans un travail en commun avec M. Guyot [44] [45], nous avons obtenu une coumarine sans trace de tétrahydroxanthone, par chauffage de la méthoxy-4 éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone avec le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne, le même phénol que celui étudié ici.

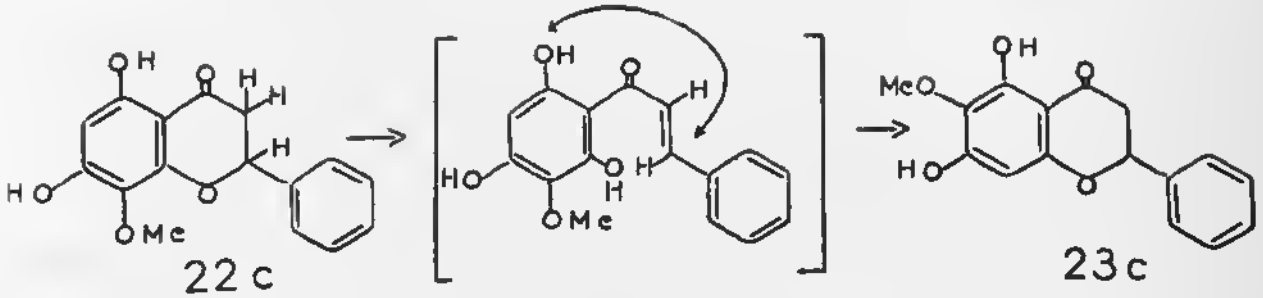
Pour expliquer le fait qu'un diphénol, tel le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **1c**, puisse donner uniquement des coumarines par condensation avec l'acétylacétate d'éthyle **2c** à température un peu plus élevée, ou avec une cyclohexanone, nous pouvons imaginer que le chromanne s'ouvre avec formation d'un diméthylallyl phloroglucinol **21c**.



1 c 21 c

Cette hypothèse est plausible puisque nous avons pu isoler, au cours de la *condensation thermique* du méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne avec le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle, un isomère ouvert (cf chapitre II).

Sous cette forme **21c** il est tout à fait logique que le chromanne conduise uniquement à des coumarines par condensation avec l'acétylacétate d'éthyle comme le fait le phloroglucinol. La température permet l'ouverture transitoire du chromanne, mais peut aussi provoquer sa fermeture. Ainsi la dihydroxy-5,7 méthoxy-8 flavanone **22c** par chauffage donne la dihydroxy-5,7 méthoxy-6 flavanone **23c**, [63, 64], ce qui ne peut se comprendre que par isomérisation en une chalcone intermédiaire, c'est-à-dire par ouverture de l'hétérocycle.



22 c 23 c

A température peu élevée nous pouvons supposer que le chromanne ne s'ouvre que partiellement. Sous sa forme ouverte il conduit à des coumarines, sous sa forme fermée à un mélange de chromones et de coumarines, ce qui expliquerait bien la prédominance des coumarines sur les chromones, alors

Source : MNHN, Paris

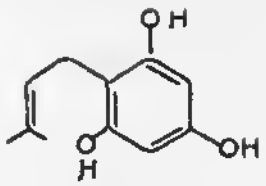
que dans le cas de la condensation de diphénols simples avec l'acétylacétate d'éthyle il y a obtention d'un mélange de chromones et de coumarines avec une nette prédominance de chromones [24].

Nous venons de tenter d'expliquer pourquoi une augmentation de température favorise la formation de coumarines.

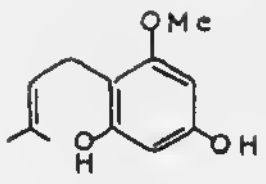
Cette hypothèse de mécanisme permet également de comprendre qu'aucun des hydroxyles du chromanne ne soit favorisé ni aucune position activée. Notons cependant qu'à température peu élevée, nous avons obtenu préférentiellement l'isomère de type **B**, tandis qu'en élevant la température c'est l'isomère de type **C** qui a été isolé en quantité prédominante. Dans aucun cas la formation de l'isomère linéaire de type **A** ne semble favorisée, contrairement au cas du chromanne non hydroxylé en 5. Nous ne pouvons, en réalité, tirer aucune conclusion de ces faits car nous n'avons pas fait une étude systématique, mais seulement quatre essais.

Remarquons que, dans le cas d'une condensation de Pechmann qui utilise une catalyse acide, les trois coumarines possibles se forment. La coumarine angulaire de type **C** en 5,6 est ici nettement prédominante comme dans le cas d'une *condensation thermique* à température un peu plus élevée, mais il y a en plus formation des deux chromones de type **A** et **B**, fait rare dans une condensation de PECHMANN.

Au cours des condensations du *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **24c** avec le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **1c** et avec son dérivé méthylé en 5, nous avons toujours obtenu des phényl-3 hydroxy-4 coumarines. Dans ce cas le rendement de la réaction est meilleur ce qui s'explique facilement : les deux mécanismes prévus pour la formation de chromones ou de coumarines dans le cas de la condensation du chromanne **1c** avec l'acétylacétate d'éthyle **2c** aboutissent ici au même résultat. Nous pouvons de plus supposer que, de toutes façons, le chromanne s'ouvre, du fait de la température relativement élevée à laquelle on opère, avec formation soit d'un diméthylallyl-2 phloroglucinol **21c** dans le premier cas, soit d'un diméthylallyl-2 méthoxy-3 résorcinol **25c** dans le second cas.

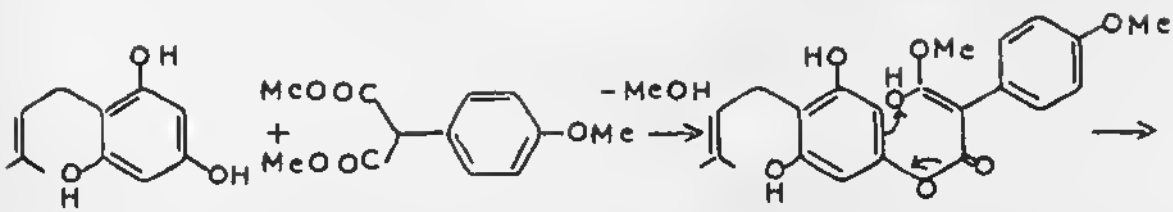


21c



25c

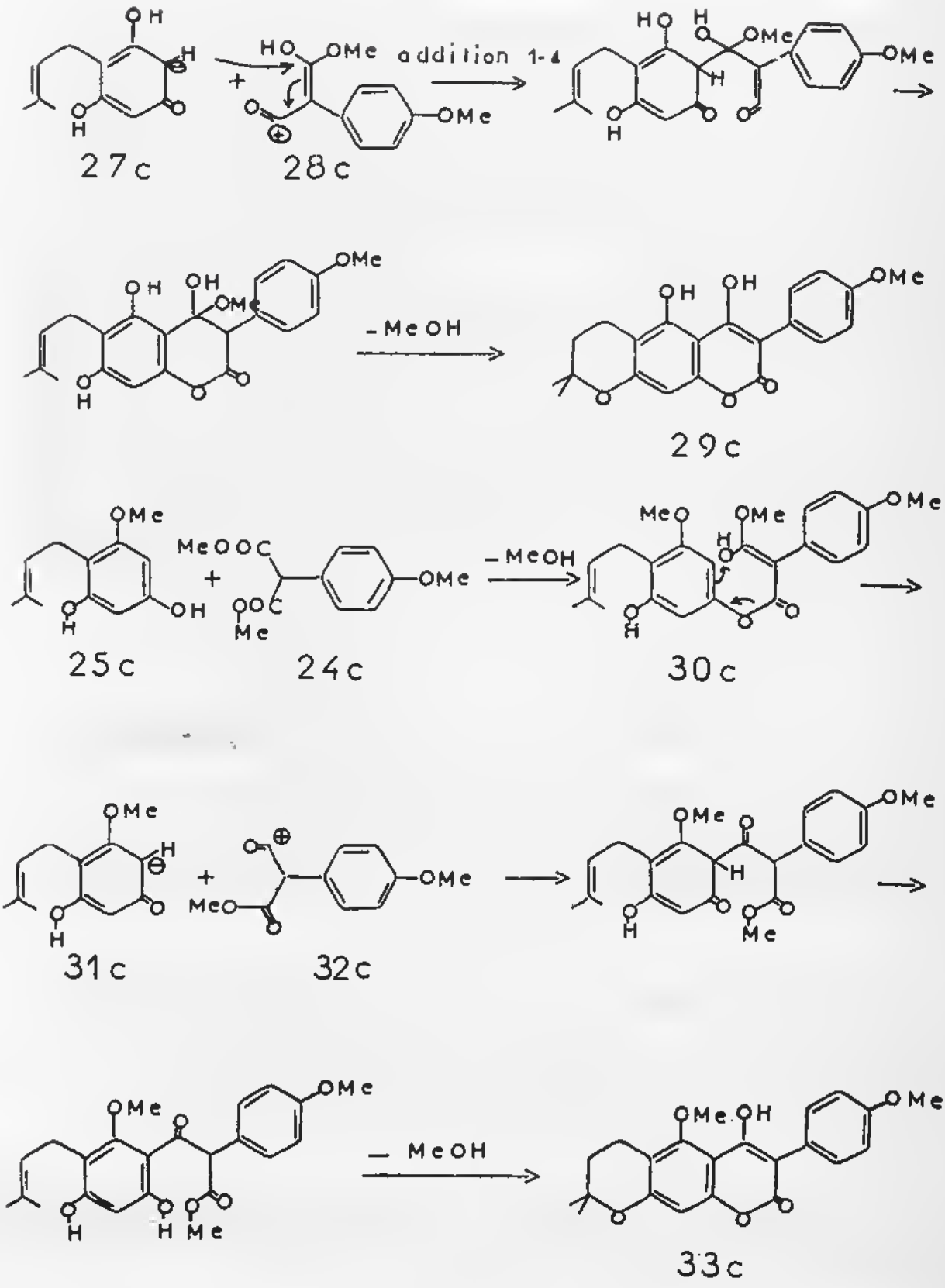
La première étape est toujours une transestérification avec formation de l'ester **26c** dans le cas de la condensation entre **24c** et **21c**.



21c **24c** **26c**

Cet ester **26c** pourrait ensuite se couper en deux ions ou deux radicaux, l'ion ou radical diméthylallyl-2 phloroglucinol sous sa forme cétonique **27c** et l'ion ou radical *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle énolisé **28c**. Une réaction du type Michaël suivie d'une cyclisation, puis de l'élimination d'une molécule de méthanol conduirait à la coumarine **29c**.

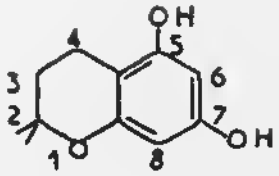
Source : MNHN, Paris



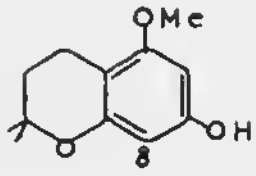
Source : MNHN, Paris

Le chromanne méthylé en 5 réagirait lui aussi sous sa forme ouverte **25c** et conduirait par transestérification à l'ester **30c** qui, par coupure, conduirait à l'ion ou radical diméthylallyl-2 méthoxy-3 résorcinol sous sa forme cétonique **31c** et à l'ion ou radical *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle soit sous sa forme énolisée **28c**, soit sous sa forme cétonique **32c**. **28c** réagirait suivant le mécanisme proposé ci-dessus pour conduire à l'hydroxy-4 coumarine **33c**, tandis que **32c** conduirait par une addition 1-2 avec **31c** à une β-dicétone. Cette dernière pourrait subir une énolisation, une cyclisation puis l'élimination d'une molécule de méthanol avec formation de la même hydroxy-4 coumarine **33c**.

Nous avons pu aussi remarquer que, dans ces condensations du *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **24c** avec le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **1c** d'une part et avec son dérivé méthylé en 5 **34c** d'autre part, les produits de structure angulaire se formaient préférentiellement, la coumarine angulaire en 5,6 de type **B** dans le premier cas et la coumarine angulaire en 7,8 de type **C** dans le second cas; l'obtention du produit de structure linéaire n'est jamais favorisée (chapitre II).



1 c



34 c

Le chromanne **1c** semble donc avoir un hydroxyle favorisé en 5 et une position activée en 6 lorsqu'il est condensé avec le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle. Le chromanne **34c** n'a qu'un seul hydroxyle libre et sa position activée est ici en 8.

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

CONCLUSION GÉNÉRALE

Nous avons pu, dans ce travail, faire la synthèse totale de deux produits naturels, récemment isolés des plantes, et ayant tous les deux un noyau diméthyl-2.2 chromène : une chromone, l'alloptaeroxyline et une phényl-3 hydroxy-4 coumarine, l'acide robustique.

Pour obtenir les dérivés hydrogénés correspondants, nous avons étendu la méthode de *condensation thermique ou réaction de Mentzer* en prenant pour phénol de départ le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne ou son dérivé méthylé en 5.

Avant de condenser ce chromanne, nous avons fait deux essais sur le chromanne monohydroxylé en 7. Nous avons ainsi pu obtenir, par condensation avec le phénylmalonate d'éthyle, la phényl-3 hydroxy-4 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine et avec le benzoylacétate d'éthyle, la (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 flavone. L'hydroxy-7 diméthyl-2.2 chromanne réagit donc en *condensation thermique* sans subir d'ouverture de cycle pour conduire avec de bons rendements aux dérivés linéaires.

Le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne par *condensation thermique* avec l'acétylacétate d'éthyle donne avec un rendement convenabla trois dihydropyrannochromones déjà connues, l'isobétéropeucénine, l'isopeucénine et l'allopeucénine, et trois dihydropyrannocoumarines nouvelles, qui ont toutes pu être isolées et caractérisées.

Pour l'identification des trois coumarines, nous avons utilisé le test de GIBBS, caractéristique d'une position libre en *para* d'un hydroxyle aromatique, la synthèse totale du dérivé méthylé de l'une d'entre elles par une méthode non ambiguë, l'ozonolyse du dérivé méthylé d'une seconde en un produit connu et la résonance magnétique nucléaire en étendant la méthode d'Arnone (différenciation des hydroxychromènes) aux hydroxy-chromannes.

Le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne par *condensation thermique* avec le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle donne un seul isomère : l'acide α-isodihydrorobustique déméthylé en 5, isomère angulaire en 7,8. Ce produit a pu être caractérisé par identification de son dérivé monométhylé en 5 avec l'acide α-isodihydrorobustique envoyé par le Docteur PELTER, que nous remercions.

Le méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne conduit lui aux deux isomères possibles : l'isomère angulaire en 5,6, l'acide β-isodihydrorobustique et l'isomère linéaire, l'acide dihydrorobustique, mais la formation du dérivé angulaire est nettement prédominante. Un phénomène nouveau apparaît ici : le chromanne s'ouvre en *condensation thermique* pour donner naissance à l'isomère angulaire en 5,6 ouvert : la *para*-méthoxyphényl-3 trihydroxy-4, 5, 7 diméthylallyl-6 coumarine. Nous avions déjà pu observer une ouverture analogue de ce même chromanne, lors de sa condensation avec la méthoxy-2 éthoxycarbonyl-3 cyclohexanone faite dans le but d'obtenir l'osajaxanthone.

D'après toutes ces condensations, nous voyons que l'activation des positions du chromanne dépend du chromanne lui-même : le chromanne monohydroxylé conduit, aussi bien avec un malonate qu'avec un ester β-cétonique aromatique, à l'isomère linéaire; le méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2.2 chromanne conduit lui, par condensation avec un malonate, principalement à l'isomère angulaire en 5.6.

Mais nous pouvons remarquer que la réactivité des hydroxyles et l'activation des hydrogènes adjacents dépendent aussi de l'ester condensé avec le chromanne : ainsi le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne conduit par condensation avec un malonate à l'isomère angulaire en 7,8 et avec un acylacétate d'éthyle aux trois isomères possibles. Nous pensons que cette différenec de comportement du chromanne avec deux esters différents, pourrait confirmer la formation d'un ester intermédiaire, hypothèse généralement admise pour le mécanisme de la *condensation thermique*.

Bien que les étapes intermédiaires de la *réaction de MENTZER* soient mal connues et que l'on puisse obtenir simultanément plusieurs isomères, ce travail montre la richesse de cette réaction dans la chimie des hétérocycles. La synthèse da l'acide dihydrorobustique, qui n'avait jamais été réalisée jusqu'ici, a pu être effectuée par cette méthode. Cette réaction a été féconde également, lorsque nous l'avons appliquée à la série des peucénines : dans ce cas, nous envisageons une étude systématique de la condensation du dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne avec l'acétylacétate d'éthyle, qui nous permettrait de prévoir l'obtention sélective des différents isomères suivant la température.

Source : MNHN, Paris

Pour réaliser la déshydrogénation des produits obtenus par *condensation thermique*, nous avons utilisé une méthode récente décrite pour une dihydropyrannoxanthone, et l'avons étendue aux dihydropyrannochromones et aux dihydropyrannocoumarines. Nous avons ainsi pu réaliser la première synthèse de deux produits naturels : une chromone, l'alloptaeroxyline et une phényl-3 hydroxy-4 coumarine, l'acide robustique. La déshydrogénation des trois dihydropyrannocoumarines nouvelles, obtenues par *condensation thermique* du dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne avec l'acétylacétate d'éthyle, a donné naissance à trois pyrannocoumarines nouvelles.

Nous avions envisagé comme suite logique à ce travail, la synthèse de l'osajaxanthone, pyrannoxanthone naturelle. La condensation du méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne avec la méthoxy-2 éthoxycarbonyl-3 cyclohexanone, nous a permis d'isoler l'isomère ouvert. Mais les résultats de la condensation de ce même chromanne avec le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle, nous font penser que l'hexahydroosajaxanthone était présente dans le mélange. Ce travail, en collaboration avec Mme M. Guyot, sera repris incessamment.

Source : MNHN, Paris

PARTIE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I

Les points de fusion ont été pris au bloc Maquenne.

(*Diméthyl*-2'',2'' *dihydropyranno*-5'',6'')-6,7 *flavone* $C_{20}H_{18}O_3$ **17a**

Des quantités équimoléculaires d'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **15a** et de benzoylacétate d'éthyle **16a** sont condensées thermiquement sous courant d'azote pendant 1 h 1/4 : une heure à 240 °C, puis un quart d'heure à 270 °C. Le mélange réactionnel se présente sous forme d'une huile qui, par refroidissement, se prend en une masse solide très soluble dans l'alcool. Une chromatographie sur plaque de silice dans le chloroforme-cyclohexane [30-2] révèle l'existence de deux produits. Les deux taches sont visibles à l'U.V. et peuvent aussi être révélées par pulvérisation d'une solution de soude à 5 % puis d'une solution diazoïque d'*o*-toluidine [41].

Après deux cristallisations dans benzène-éther de pétrole et une troisième dans éthanol-eau, des cristaux jaunes sont obtenus, F = 146° (bloc). Rendement environ 10 %.

Analyse $C_{20}H_{18}O_3$: Calc. % : C : C 78,41 H 5,92
Tr. : : 78,42 5,95

Test de Shinoda : Quelques cristaux de **17a** en solution éthanolique sont additionnés de quelques gouttes d'acide chlorhydrique et de magnésium; une coloration rouge orangée, caractéristique des flavones, se développe aussitôt.

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 322 315 250 216 mμ

I.R. : ν_{max}(KBr) = 1.650 (C = O), 1.375 - 1.355 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. : le cycle diméthyl-2,2 chromanne est caractérisé par un singulet à δ = 1,38 (6H) correspondant au groupement gem-diméthyle et par deux triplets à δ = 1,87 (2H) et δ = 2,92 (2H) caractéristiques des deux groupements méthylènes. Le proton isolé en 3 se situe à δ = 6,72 (1H). Les protons aromatiques du noyau phényle à δ = 7,92 (2H) (protons 2' et 6') et à δ = 7,50 (3H) (protons 3', 4' et 5'). Quant aux deux protons aromatiques 5 et 8, ils se situent respectivement à δ = 7,95 (1H) et δ = 6,90 (1H).

Condensation thermique entre le dihydroxy-5,7 *diméthyl*-2,2 *chromanne* **10a** *et l'acétylacétate d'éthyle* **11a.**

Un mélange de dihydroxy-5.7 diméthyl-2.2 chromanne **10a** et d'acétylacétate d'éthyle **11a** en excès est chauffé sous azote dans un appareil muni d'un déflegmateur. Après refroidissement, le mélange réactionnel, qui se présente sous forme d'une masse cristalline orangée, est traité par la soude à 1 %. La fraction insoluble (A) est lavée à l'eau. La solution sodique est précipitée par l'acide chlorhydrique dilué pour donner un solide (B), qui est également lavé à l'eau, puis séché.

Un premier essai effectué 2 heures à 170° donne 3 % d'isohétéropeucénine **5a** et 17 % d'un mélange cristallisé non identifié.

Dans un deuxième essai effectué 3 heures à 170°, on isole 3,9 % d'isohétéropeucénine **5a**, 3.6 % d'isopeucénine **3a**, 4 % d'allopeucénine **4a**, 10 % de coumarine **12a**, 8% de coumarine **13a** et 3 % de coumarine **14a**.

Le troisième essai effectué pendant 7 heures 1/2 à 150-200° permet d'isoler les trois coumarines avec un rendement de 17,6 % pour **12a**, 6,3 % pour **13a** et 27 % pour **14a**. Par contre, les trois chromones sont pratiquement inexistantes : 0,06 % pour **5a**, 0 % pour **3a** et **4a**.

Source : MNHN, Paris

Un dernier essai effectué 15 heures à 155° permet d'isoler les trois chromones avec un meilleur rendement : 4 % pour **5a**, 2,6 % pour **3a** et 6,5 % pour **4a** ainsi que les trois coumarines : 17 % pour **12a**, 6,3 % pour **13a** et 3,25 % pour **14a**.

L'isolement des produits de ce dernier essai est décrit ici.

Isohétéropeucénine $C_{15}H_{16}O_4$ **5a**

Après cristallisation dans l'éthanol du solide (A), on isole l'isohétéropeucénine sous forme d'aiguilles jaune pâle qui, après une deuxième cristallisation dans l'éthanol, deviennent incolores. Une sublimation sous 0,05 mm à 170-180° (température du bain métallique) donne de longues aiguilles blanches.

5a donne une coloration rouge-violet avec le chlorure ferrique en milieu alcoolique. F = 244° (bloc), litt. [27] F = 239,5-240,5°.

Analyse $C_{15}H_{16}O_4$: Calc. % : C 69,21 H 6,20
Tr. : 69,15 6,28

Spectre U.V. : λ_{max}(EtOH) = 210 230 260 298 mμ
log ε = (4,34) (4,10) (4,32) (3,,78)
Litt. [3] : λ_{max}(EtOH) = 206 258 296 mμ
log ε = (4,36) (4,3) (3,8)

Spectre I.R.* ν_{max} (CCl_4) = 3.060 (OH chelaté), 1.665 (C = O), 1.370 - 1.385 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableaux N° 1 et 2).

L'isohétéropeucénine est partiellement soluble dans la soude à 1 % et a pu être isolée par chromatographie sur colonne du solide (B).

Isohétéropeucénine acétylée $C_{17}H_{18}O_5$

On l'obtient par chauffage à l'ébullition pendant quatre heures de l'isohétéropeucénine **5a** en solution dans l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium fondu. Le dérivé acétylé, après recristallisation dans l'éthanol, se présente sous forme de longues aiguilles blanches brillantes. F (dimorphisme) = 140°; 156-157°.

Analyse $C_{17}H_{18}O_5$: Calc. % : C 67,54 H 6,00
Tr. : 67,24 6,07

U.V. F = 140° λ_{max}(EtOH) = 226 244 251 292 mμ
F = 156-7° λ_{max}(EtOH) = 227 245 252 292 mμ

I.R. F = 140° ν_{max}(KBr) = 1.760 (OAc), 1.640 (C = O) cm^{-1}
F = 156-7° ν_{max}(KBr) = 1.770 (OAc), 1.650 (C = O) cm^{-1}

R.M.N. (Voir tableau N° 1).

Isopeucénine $C_{15}H_{16}O_4$ **3a**

Les eaux-mères alcooliques de l'isohétéropeucénine **5a** sont additionnées d'eau.

De ce mélange éthanol-eau cristallise un produit sous forme de longues aiguilles jaune paille, donnant une coloration bleue avec le chlorure ferrique en milieu alcoolique. Après recristallisation dans l'éther-éther de pétrole, l'isopeucénine **3a** se présente sous forme de longues aiguilles incolores. F = 134-5° (bloc); litt. [27], [29] F = 131-2°.

Analyse $C_{15}H_{16}O_4$: Calc. % : C 69,21 H 6,20
Tr. : 69,30 6,27

Test de Gibbs [42] : à 3 mg de **3a** dissous dans 1 cm^3 de pyridine, on ajoute 5 cm^3 d'une solution fraîchement préparée de réactif de Gibbs et 20 cm^3 de tampon au borate de soude. Presque aussitôt une coloration bleue intense apparaît. La réaction est positive.

Source : MNHN, Paris

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 230i 250 258 298 mμ
log ε = (4,20) (4,26) (4,26) (3,98)
Litt. [29] λ_{max}(EtOH) = 211 230 252 259 298 mμ
log ε = (4.45) (4,27) (4,31) (4,31) (4,02)
I.R. : ν_{max}(CCl_4) = 3.070 (OH chelaté), 1.665 (C = O), 1.630 et 1.580 (C = C), 1.365 et 1.385 (gem-diméthyle) cm^{-1}.
Litt. [29] λ_{max}(CCl_4) = 1.659, 1.628 et 1.584 cm^{-1}.
R.M.N. (Voir tableaux N° 1 et 2).

L'isopeucénine est partiellement soluble dans la soude et a pu être isolée par chromatographie sur colonne du solide (B).

Isopeucénine acétylée $C_{17}H_{18}O_5$

L'isopeucénine acétylée se prépare selon la technique décrite pour **5a**, mais en réduisant le temps de chauffage à 2 heures, et cristallise dans l'éther en petites aiguilles blanches. F : 136-7° (bloc).

Analyse $C_{17}H_{18}O_5$: Calc. % : 67,54 H 6,00
Tr. : 67,51 6,27
I.R. : ν_{max}(KBr) = 1.770 (OAc), 1.648 (C = O), 1.355 et 1.368 (gem-diméthyle) cm^{-1}.
R.M.N. (Voir tableau N° 1).

Allopeucénine $C_{15}H_{16}O_4$ **4a**

Le solide (B) (soluble dans la soude), lavé à l'éther et dissous dans l'éthanol, donne dans un deuxième jet de cristallisation des cristaux jaune vert, F = 318°, sans réaction vis-à-vis du chlorure ferrique en milieu alcoolique. Après purification, par cristallisation dans éthanol-eau, l'allopeucénine **4a** se présente sous forme de cristaux blancs brillants. F 328-330° (bloc), litt. [27], [29]. F = 303-304°. Le test de Gibbs est négatif : la solution reste jaune.

Analyse $C_{15}H_{16}O_4$: Calc. % : C 69,21 H 6,20
Tr. : 68,91 6,05
U.V. : ν_{max}(EtOH) = 233 250 258 290 mμ
log ε = (4,36) (4,35) (4,34) (4,06)
I.R. : ν_{max}(KBr) = 2.900 (OH), 1.640 (C = O), 1.360 et 1.380 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

Spectre de masse :	m	260	245	231	217	205
	e	30,4	11	2,3	25,7	100 %
Litt. [29] :	m	260	217	205		
	e	32	19	100 %		

R.M.N. (Voir tableau N° 1).

L'allopeucénine **4a** peut également être isolée par chromatographie sur colonne du solide (B).

Allopeucénine méthylée $C_{16}H_{18}O_4$

56 mg de **4a** sont méthylés par 0,2 cm^3 d'iodure de méthyle en présence de 350 mg de carbonate de potassium dans l'acétone, trois heures à l'ébullition. Après filtration du carbonate, élimination du solvant et recristallisation du résidu dans l'éthanol-eau, l'allopeucénine méthylée se présente sous forme d'aiguilles blanches très fines.
F = 171-172° (bloc), litt. [27] F = 170-171°.

Analyse $C_{16}H_{18}O_4$: Calc. % : C 70,05 H 6,61
Tr. : 69,81 6,36
U.V. : λ_{max}(EtOH) = 212 232 248 284 312 mμ
I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.660 (C = O), 1.366 - 1.388 (gem-diméthyle) cm^{-1}.
R.M.N. (Voir tableau N° 3).

Source : MNHN, Paris

Allopeucénine acétylée $C_{17}H_{18}O_5$

4a acétylé se prépare suivant la technique décrite pour **5a** et cristallise dans l'éther en aiguilles blanches très fines. F : 162-3° (bloc).

Analyse $C_{17}H_{18}O_5$: Calc. % : C 67,54 H 6,00
Tr. : 67,37 6,06

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 224 253 318 mμ

I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.762 (OAc), 1.684 (C = O), 1370 - 1390 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableaux N° 1 et 3).

Méthyl-4 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 coumarine $C_{15}H_{14}O_4$ **12a**

Après traitement du solide (B) par l'éther, la fraction soluble est évaporée sous vide et recristallisée dans l'éthanol avec passage sur noir animal. Des cristaux jaunes, ne donnant pas de coloration avec le chlorure ferrique en milieu alcoolique, se forment. Après sublimation de ces cristaux à 180° (t° du bain métallique) sous 0,07 mm et recristallisation dans l'éthanol, la coumarine **12a** se présente sous forme d'aiguilles blanches. F = 306-7° (bloc).

Analyse $C_{15}H_{14}O_4$: Calc. % : C 69,21 H 6,00
Tr. : 69,57 6,20

U.V. : λ_{max}(EtOH) : = 209 262 326 mμ
log ε = (4,69) (4,02) (4,14)

I.R.** : ν_{max}(KBr) : = 3.143 (OH), 1.664 (C = O), 1.368 - 1380 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N° 1).

Cette coumarine peut également être isolée par chromatographie sur colonne du solide (B).

Méthyl-4 méthoxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 coumarine $C_{16}H_{16}O_4$ **20a**

1° *Par méthylation de la coumarine* **12a** : 425 mg de coumarine **12a** sont méthylés par 1 cm^3 d'iodure de méthyle en présence de 2,8 g de carbonate de potassium anhydre en solution acétonique, 3 heures à l'ébullition. Après refroidissement la solution est filtrée et le précipité lavé à l'acétone. Les extraits acétoniques sont réunis et évaporés sous vide. Après recristallisation du résidu dans l'éthanol, la coumarine **12a** méthylée se présente sous forme de cristaux blancs brillants. F = 173-4° (bloc).

Analyse $C_{16}H_{16}O_4$: Calc. % : C 70,05 H 6,61 O 23,34
Tr. : 69,60 6,53 23,40

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 214 259 323 mμ
ν_{max}(MeOH) = 214 226i 254i 261 326
log ε = (4,43) (4.04) (3,74) (3,79) (4,07)

I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.730 (C = O), 1.360 - 1.380 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N° 3).

2° *Par condensation de Pechmann :* Dans un erlenmeyer contenant un mélange de 1,76 g de chromanne **19a** et de 1,12 g d'acétylacétate d'éthyle **11a** refroidi à — 10°, on verse goutte à goutte très lentement et en agitant 20 g d'acide sulfurique, puis on laisse le mélange au repos dix minutes dans un mélange glace-sel. La solution est ensuite versée sur la glace et on laisse hydrolyser toute une nuit. Un produit blanc jaunâtre visqueux se forme. On dissout ce dernier dans l'éther et la solution éthérée est lavée à l'eau, au bicarbonate de sodium, à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le résidu est cristallisé dans l'éthanol-eau. La solution laisse déposer lentement des cristaux blancs légèrement citronés. F = 172-3° (bloc) qui, après une deuxième cristallisation se présentent sous forme de cristaux blancs brillants, **20a** : F = 173-4° (bloc), point de fusion identique à celui de la coumarine **12a** méthylée. Le point de fusion du mélange n'est pas abaissé. Les deux produits donnent la même tache en chromatographie sur couche mince de silice : les taches sont éluées par un mélange chloroforme-cyclohexane (30-2) et révélées par pulvérisation d'une solution de soude à 5 %, chauffage à l'étuve, suivis d'une nouvelle pulvérisation par une solution diazoïque d'*o*-toluidine [41].

Source : MNHN, Paris

Les spectres U.V., I.R. et de R.M.N. sont superposables.

U.V. **12a** *méthylé* λ_{max}(EtOH) = 214 259 323 mμ
20a λ_{max}(EtOH) = 212 258 324 mμ
I.R. **12a** *méthylé* ν_{max}(KBr) = 1.730, 1360 - 1380 cm^{-1}
20a ν_{max}(KBr) = 1.725, 1360 - 1380 cm^{-1}

R.M.N. (Voir tableau N° 3).

Méthyl-4 acétoxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 coumarine $C_{17}H_{18}O_5$

Préparé selon la technique décrite à propos de **3a**, **12a** acétylé cristallise en aiguilles blanches très fines. F (éthanol) : 206-7° (bloc).

Analyse $C_{17}H_{18}O_5$ Calc. % : C : C 67,54 H 6,00
Tr. : : 67,67 6,13
Tr. : : 67,37 6,06

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 212 251 319 mμ
215 248i 302 mμ

I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.761 (OAc), 1.721 (C = O), 1.358 - 1.372 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableaux N° 1 et 3).

Méthyl-4 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine $C_{15}H_{16}O_4$ **13a**

La fraction, isolée au cours de la *condensation thermique*, (B), insoluble dans l'éther, dissoute dans l'éthanol, donne un premier jet de cristaux orangés, F = 275-9° (bloc). Après sublimation à 210° (t° du bain métallique) sous 0,1 mm, la coumarine **13a** se présente sous forme de petites aiguilles orangées, F = 282-3° (bloc), ne donnant pas de coloration avec le chlorure ferrique en milieu alcoolique.

Test de Gibbs [42] : positif

Analyse $C_{15}H_{16}O_4$: Calc. % : C 69,21 H 6,20
Tr. : 69,35 6,22

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 211 248 258 326 mμ
log ε = (4,71) (3,83) (3,83) (4,20)

I.R.** : ν_{max}(KBr) = 3.345 (OH), 1.690 (C = O), 1.362 et 1.382 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N° 1).

Méthyl-4 hydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine $C_{16}H_{18}O_4$ **22a**

440 mg de **13a**, 1 cm^3 d'iodure de méthyle et 2,80 g de carbonate de potassium sont chauffés 3 jours 1/2 à l'ébullition, en solution dans l'acétone. Après filtration du carbonate de potassium et évaporation de la solution acétonique, le résidu est recristallisé dans l'éthanol-eau et on isole **13a** méthylé sous forme d'aiguilles blanches brillantes. F = 129-130° (bloc).

Analyse $C_{16}H_{18}O_4$ Calc. % : C 70,05 H 6,61
Tr. : 69,60 6,65

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 214 252i 323 mμ

I.R. : ν_{max}(KBr) = 1.728 (C = O), 1.362 - 1.384 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N°3).

Ozonolyse de la méthyl-4 méthoxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine **22a**

300 mg de **22a** sont dissous dans la pyridine et la solution est refroidie à 0°. Dans cette solution on fait passer un courant d'ozone à environ 1 % pendant 20 minutes, avec un débit de 500 cm^3 par minute.

Après évaporation du solvant le résidu est hydrolysé une nuit par l'eau à température ordinaire, puis 20 minutes à l'ébullition. Le produit hydrolysé est extrait à l'éther et la solution éthérée est extraite

Source : MNHN, Paris

à la soude à 5 %. La solution sodique est précipitée par l'acide chlorhydrique dilué, le précipité filtré et cristallisé dans l'éthanol pour donner des cristaux jaunes de dihydroévodionol **23a**, qui donnent une coloration avec le chlorure ferrique en milieu alcoolique, F = 68-69° (bloc); Litt. [47] F = 69°.

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 240i 290 mμ

I.R.** : ν_{max}(KBr) = 2.925 (OH chelaté), 1.640 (C = O), 1.360 - 1.380 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. : gem-diméthyle δ = 1,34 (6H)s; CH_2 δ = 1,80 (2H)t et δ = 2,68 (2H)t; AcO δ = 2,68 (3H)s; OMe δ = 3,80 (3H)s; H aromatique δ = 6,20 (1H)s; OH δ = 13,01 (1H)s ppm.

Méthyl-4 acétoxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine $C_{17}H_{16}O_5$

480 mg de coumarine **13a** sont acétylés selon le mode opératoire décrit pour **5a**. Fines aiguilles blanches, F (éthanol) : (dimorphisme) = 156-7°, 176-7° (bloc).

Analyse $C_{17}H_{16}O_5$: Calc. % : C 67,54 H 6,00
Tr. : 67,48 6,04

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 213 240i 256i 322 mμ

I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.752 (OAc), 1.735 (C = O), 1.360 - 1.370 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableaux N° 1, 2 et 3).

Méthyl-4 hydroxy-7 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-5,6 coumarine $C_{15}H_{16}O_4$ **14a**

1° Le solide (B), lavé à l'éther et cristallisé dans l'éthanol, donne un cinquième jet de cristaux blancs, F = 242° (bloc), ne donnant pas de coloration avec le chlorure ferrique en milieu alcoolique. Après une deuxième cristallisation la coumarine **14a** se présente sous forme de cristaux brillants, F = 248° (bloc).

Le Test de Gibbs donne une coloration verte qui s'intensifie. La réaction est négative.

Analyse $C_{15}H_{16}O_4$: Calc. % : C 69,21 H 6,20
Tr. : 69,17 6,23

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 211 248 258 326 mμ
log ε = (4,71) (3,81) (3,83) (4,20)

I.R. : ν_{max}(KBr) = 3.132 (OH), 1.720 (C = O), 1.370 et 1.390 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableaux N° 1 et 2).

14a peut également être isolé par chromatographie sur colonne du solide (B).

2° *Par condensation de Pechmann entre **19a** et **11a**.*

1,140 g de méthoxy-7 hydroxy-5 diméthyl-2,2 chromanne **19a** et 0,814 g d'acétylacétate d'éthyle **11a** sont refroidis à — 5 °C. On ajoute assez rapidement 11,4 g d'acide sulfurique et le mélange est laissé une nuit au repos à 0°, puis versé sur l'eau et le produit orangé visqueux qui se forme est cristallisé dans l'éthanol avec passage sur noir animal. De la solution éthanolique sont isolés des cristaux blancs, F = 248° (bloc) en tous points identiques à la coumarine **14a**.

Analyse $C_{15}H_{16}O_4$: Calc. % : C 69,21 H 6,20
Tr. : 68,82 6,14

R.M.N. : gem-diméthyle δ = 1,40 (6H)s; CH_2 δ = 1,83 (3H)t et 2,65 (3H)t; CH_3 δ = 2,6 (3H)s couplé; H hétérocyclique δ = 6,06 (1H)d couplé; H aromatique δ = 6,40 (1H)d ppm.

La solution éthanolique est ensuite évaporée sous vide et le résidu lavé à la soude à 1 %. Une chromatographie sur couche mince du produit soluble dans la soude, élué par un mélange chloroforme-cyclohexane-méthanol (30-2-3) révèle l'existence de cinq produits : le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne (chromanne de départ déméthylé), la coumarine **14a**, la coumarine **13a**, la coumarine **12a**, et un produit non identifié.

Une chromatographie sur couche mince de silice du produit insoluble dans la soude, dans un mélange chloroforme-cyclohexane (30-2), révèle l'existence d'au moins six produits dont deux, seulement, ont pu être identifiés : l'isohétéropeucénine **5a** et l'isopeucénine **3a**.

Source : MNHN, Paris

Méthyl-4 méthoxy-7 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-5,6 coumarine $C_{16}H_{18}O_4$

271 mg de coumarine **14a**, 0,617 cm³ d'iodure de méthyle et 1,658 g de carbonate de potassium anhydre sont chauffés 3 heures à reflux dans l'acétone. Après élimination du carbonate de potassium par filtration, évaporation sous vide de l'acétone et recristallisation du résidu dans l'éthanol, la coumarine **14a** méthylée se présente sous forme de longues aiguilles blanches et brillantes. F = 176° (bloc).

Analyse $C_{16}H_{16}O_4$: Calc. % : C : C 70,05 H 6,61
Tr. : : 70,07 6,91

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 214 236i 246i 257 324 mμ

I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.724 (C = O), 1.371 et 1.388 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N° 3).

Méthyl-4 acétoxy-7 (diméthyl-2'-2' dihydropyranno)-5,6 coumarine $C_{17}H_{16}O_5$

774 mg de coumarine **14a** sont acétylés selon la technique décrite mais avec un temps de chauffage réduit à 2 heures. On obtient ainsi des aiguilles blanches brillantes de **14a** acétylé, F (éthanol) = 139-140° (bloc).

Analyse $C_{17}H_{16}O_5$: Calc. % : C 67,54 H 6,00
Tr. : 67,36 5,89

U.V. : λ_{max} = 215 248i 302 mμ

I.R. : ν_{max} = 1.767 (OAc), 1.720 (C = O), 1.364 et 1.389 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableaux N° 1 et 3).

Chromatographie sur couche mince du solide (B)

C'est en examinant sur couche mince de silice la fraction (B) de la *condensation thermique* que nous avons remarqué, grâce à l'utilisation d'un révélateur à base de diazoïque permettant la copulation avec les phénols, l'apparition de couleurs remarquables et très différenciées allant du jaune pâle au rouge foncé. Ces colorations nous ont grandement aidés pour l'isolement des substances et pour l'identification de produits identiques : alloptaeroxyline, coumarine **12a** méthylée. Pour cette raison, nous décrivons avec quelques détails cette technique.

Les chromatoplaques sont préparées avec une suspension de 2 g de silicagel G Merck (réf. 7731) dans 5 cm³ d'eau (par plaque). La plaque est séchée 3 h à température ordinaire, puis activée 20 minutes à 150°.

Les taches déposées sur la plaque sont éluées par un mélange chloroforme-cyclohexane-méthanol (30-2-3) pour les corps les plus polaires et par un mélange chloroforme-cyclohexane (30-2) pour les corps les moins polaires. La plaque est révélée par pulvérisation d'un composé diazoïque : à une partie de nitro-4 *o*-toluidine 0,5 % dans HCl 0,3 N on ajoute une partie de $NaNO_2$ 1 %, puis une partie de solution d'urée à 5 % (41). Dans ces conditions, l'allopeucénine **4a** et les trois coumarines **12a**, **13a** et **14a** sont révélées sous forme de taches de colorations différentes et donc très faciles à identifier.

Par contre, pour l'isopeucénine **3a**, l'isohétéropeucénine **5a** et pour tous les dérivés méthylés et acétylés, il faut pulvériser avant la solution diazoïque, une solution de soude à 5 % et chauffer la plaque 5 minutes à 110°. On peut aussi révéler par l'iode.

Le solide (B) soluble dans la soude contient 9 corps d'après une chromatographie sur couche mince de silice.

9	tache jaune orangé	isopeucénine **3a**
8	tache rose	isohétéropeucénine **5a**
7	tache jaune	non identifiée
6	tache jaune	coumarine **13a**
5	tache marron	coumarine **12a**
4	tache jaune	non identifiée

Source : MNHN, Paris

3	tache orange	coumarine **14a**
2	tache jaune	allopeucénine **4a**
1	tache orange	chromanne **10a**

La tache 7 semble être l'acétylacétate d'éthyle.

Chromatographie sur colonne du solide (B)

La moitié environ du solide (B), soit 4 g, sont chromatographiés sur une colonne contenant 120 g de gel de silice Unter 0,08 mm (Merck) dans le tétrachlorure de carbone. Le produit est déposé amalgamé avec 20 g de silice. La chromatographie dure trois mois environ. Les premiers éluats avec le tétrachlorure de carbone donnent après évaporation du solvant et recristallisation du résidu 42 mg d'isopeucénine **3a** (Rdt : 0,8 %) F = 134-135° (bloc) et 23 mg d'isohétéropeucénine **5a**, F = 244° (bloc). (Rdt : 0,5 %.)

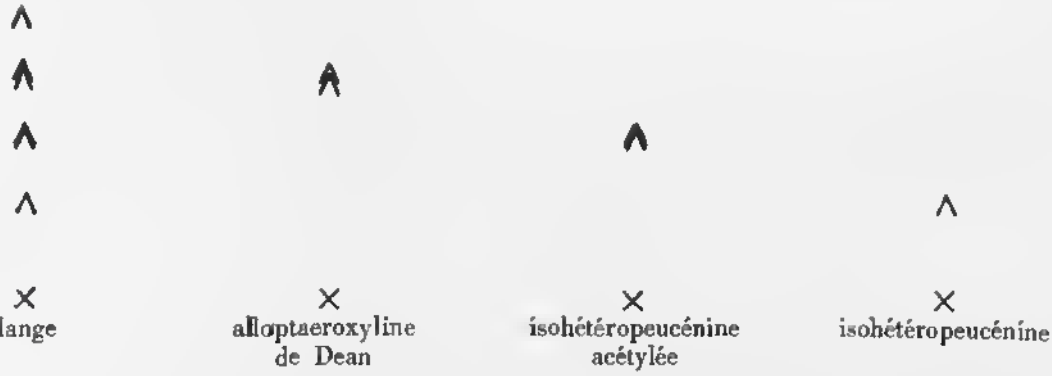
La tache 7 est isolée par le mélange tétrachlorure de carbone-chloroforme (25-50). Ce produit ne peut pas être cristallisé et nous pensons que c'est l'acétylacétate d'éthyle de départ. Les deux coumarines **12a** et **13a** sont obtenues dans les éluats correspondant au mélange tétrachlorure de carbone-chloroforme (50 - 50). Beaucoup de fractions contiennent le mélange de ces deux coumarines, dont les Rf sont très voisins; elles sont heureusement faciles à séparer par différence de solubilité dans l'alcool, la coumarine **12a** étant la plus soluble. (Rdt 17 % pour **12a** et 6,3 % pour **13a**.)

Le produit correspondant à la tache 4 est isolé dans les premières fractions correspondant au chloroforme pur, mais en trop faible quantité pour pouvoir l'identifier. On isole ensuite la coumarine **14a**, puis l'allopeucénine **4a**. (Rdt : 3,25 % pour **14a** et 6,5 % pour **4a**.)

Le chromanne **10a** est élué par une solution de chloroforme à 10 % de méthanol, mais n'a pas été cristallisé et nous ne connaissons pas la quantité de chromanne n'ayant pas réagi.

Alloptaeroxyline $C_{15}H_{14}O_4$ **6a**

Un mélange de 237 mg d'isohétéropeucénine acétylée et de 130 mg de N-bromosuccinimide est chauffé 16 h à l'ébullition dans le tétrachlorure de carbone, en présence d'une trace de peroxyde de benzoyle. La solution est filtrée et le précipité (succinimide) lavé au tétrachlorure de carbone. Le solvant est chassé sous vide et le résidu lavé à l'eau pour éliminer le succinimide, séché et repris par le minimum de tétrachlorure de carbone. L'examen sur chromatoplaque de silice, dans le mélange chloroforme-cyclohexane (30-2), révèle l'existence de 4 produits.



Le produit est chromatographié dans le tétrachlorure de carbone sur une colonne contenant 5 g de gel de silice (Unter 0,08 mm Merck). Le produit est élué par du cyclohexane avec des quantités croissantes de chloroforme. Dans les premiers éluats on isole l'ombre supérieure, que nous avons pu identifier à l'alloptaeroxyline acétylée, par comparaison avec un échantillon obtenu par acétylation de **6a**.

Les fractions correspondant au mélange cyclohexane-chloroforme (50 - 50) contiennent l'alloptaeroxyline **6a**. Après évaporation du solvant et recristallisation du résidu dans le méthanol, on obtient **6a** sous forme d'aiguilles jaune citron donnant une coloration verte avec le chlorure ferrique en milieu

Source : MNHN, Paris

alcoolique. Ces cristaux en solution dans le tétrachlorure de carbone donnent une seule tache en chromatographie sur couche mince de silice, tache identique à celle que donne un échantillon d'alloptaeroxyline naturelle, envoyé par le Professeur DEAN.

F = 156° (bloc) (Echantillon de Dean, F = 156° (bloc).

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 210 240i 264 300i 344 mμ
Echantillon de Dean : 210 240i 264 300i 344 mμ

I.R.* : ν_{max}(CCl_4) = 3.060 (OH chelaté), 1.660 (C = O), 1.370-1.385 (gem-diméthyle) cm^{-1}.
Echantillon de Dean : 3.060 (OH chelaté), 1.660 (C = O), 1.370-1.385 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N° 4).

Alloptaeroxyline acétylée $C_{17}H_{18}O_5$

Obtenue par acétylation de **6a** suivant la technique décrite pour **5a**.

Le dérivé acétylé après cristallisation dans le méthanol se présente sous forme de longues aiguilles blanches, F = 133° (bloc).

Analyse $C_{17}H_{18}O_5$: Calc. % : C 67,99 H 5,37
Tr. : 67,68 5,39

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 236 264 283 302 mμ.

Méthyl-4 acétoxy-5 (diméthyl-2',2' pyranno)-7,8 coumarine $C_{17}H_{16}O_5$ **23a**

315 mg de **12a** acétylé, 182 mg de N-bromosuccinimide sont chauffés 24 h à l'ébullition en solution dans le tétrachlorure de carbone en présence d'une trace de peroxyde de benzoyle. Après élimination du succinimide par filtration, évaporation sous vide du tétrachlorure de carbone et recristallisation du résidu dans l'éthanol, le chromène **23a** se présente sous forme de gros cristaux blancs, F = 160° (bloc). (Rdt : 50 %.)

Analyse $C_{17}H_{16}O_5$: Calc. % : C 68,00 H 5,33
Tr. : 67,85 5,65

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 282 290 326 mμ
I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.760 (OAc), 1.715 (C = O), 1.368 - 1.392 (gem diméthyle) cm^{-1}.
R.M.N. (Voir tableau N° 4).

Méthyl-4 acétoxy-5 (diméthyl-2',2' pyranno)-6-7 coumarine $C_{17}H_{16}O_5$ **24a**

387 mg de **13a** acétylé et 236 mg de N-bromosuccinimide en solution dans le tétrachlorure de carbone et en présence d'un cristal de peroxyde de benzoyle sont chauffés 19 h à l'ébullition. Le succinimide est éliminé par filtration, le solvant chassé sous vide et le résidu cristallisé dans l'éthanol. **24a** se présente sous forme de longues aiguilles blanches et fines, F = 155° (bloc). (Rdt : 55 %.)

Analyse $C_{17}H_{16}O_5$: Calc. % : C 67,99 H 5,37
Tr. : 67,52 5,36

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 224 263 340 mμ
I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.770 (OAc), 1.730 (C = O), 1.361 - 1.381 (gem-diméthyle) cm^{-1}.
R.M.N. (Voir tableau N° 4).

Méthyl-4 acétoxy-7 (diméthyl-2',2' pyranno)-5,6 coumarine $C_{17}H_{16}O_5$ **25a**

676 mg de **14a** acétylé, 393 mg de N-bromosuccinimide et un cristal de peroxyde de benzoyle sont chauffés 21 h à reflux en solution dans le tétrachlorure de carbone. Après refroidissement, la solution est filtrée et cristallise aussitôt. Le précipité est lavé à l'eau et cristallisé dans éthanol-eau en même temps que le résidu d'évaporation de la solution dans le tétrachlorure de carbone. **25a** se présente sous forme de longues aiguilles blanches transparentes, F = 125° (bloc).

Analyse $C_{17}H_{16}O_5$: Calc. % : C 67,99 H 5,37
Tr. : 67,54 5,60

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 216i 228 269 288 mμ
I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.768 (OAc), 1.732 (C = O), 1.352 - 1.369 (gem-diméthyle) cm^{-1}.
R.M.N. (Voir tableau N° 4).

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

CHAPITRE II

Phényl-3 hydroxy-4 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine $C_{20}H_{18}O_4$ **14b**

1 g d'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **12b** est condensé en quantité équimoléculaire avec 1,325 g de phénylmalonate d'éthyle **13b**, sous courant d'azote pendant 5 h 1/2 : 2 h à 200°, 2 h à 240°, 1/2 h à 250° et une heure à 270°, dans un appareil muni d'un déflegmateur pour permettre à l'éthanol formé de se libérer. Après une première cristallisation dans l'acide acétique, on obtient 66 % de cristaux jaune brun, F = 263°. Une chromatographie sur couche mince de silice dans le mélange chloroforme-cyclohexane (30-2), révèle l'existence de deux produits visibles à l'U.V. et apparaissant sous forme de deux taches, l'une jaune et l'autre violette, par pulvérisation des trois solutions suivantes : soude à 5 %, solution diazoïque de benzidine [41], acide sulfurique concentré. La tache jaune est la plus importante.

Le produit est obtenu pur par dissolution dans le bicarbonate de sodium et précipitation par l'acide chlorhydrique, suivie d'une recristallisation dans l'acide acétique. Cristaux blancs, F = 265° (bloc).

Analyse $C_{20}H_{18}O_4$: Calc. % : C 74,52 H 5,63
Tr. : 74,32 5,60

I.R. : ν_{max}(KBr) = 3.300 (OH), 1.670 (C = O), 1.360 - 1.380 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

Phényl-3 acétoxy-4 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine $C_{22}H_{20}O_5$

400 mg de **14b** sont chauffés à l'ébullition pendant 1 h 1/2 avec 2 cm^3 d'anhydride acétique en présence d'un cristal d'acétate de sodium. Le dérivé acétylé obtenu cristallise dans le méthanol en cristaux blancs, F = 175° (bloc).

Analyse $C_{22}H_{20}O_5$: Calc. % : C 72,51 H 5,53
Tr. : 72,14 5,86

I.R. : ν_{max}(KBr) = 1.730 (OAc), 1.690 (C = O) cm^{-1}.

R.M.N. : Le cycle diméthyl-2,2 chromanne est caractérisé par un singulet à $\delta = 1,37$ (6H) correspondant au groupement gem-diméthyle et par deux triplets à $\delta = 1,75$ (2H) et $\delta = 2.85$ (2H) correspondants aux deux groupements méthylènes. Le groupement acétyle donne un signal à $\delta = 2,08$ (3H), le groupement phényle à $\delta = 7.42$ (5H) et les deux protons aromatiques 5 et 8 sont caractérisés par deux singulets à $\delta = 6,80$ (1H) et $\delta = 7,14$ (1H).

Condensation thermique entre le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne **16b** *et le para-méthoxy phényl-malonate de méthyle* **17b**.

Un mélange de chromanne **16b** et de *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b** en excès est chauffé sous azote dans un appareil muni d'un déflegmateur pour permettre au méthanol de s'éliminer au fur et à mesure de sa formation. Après refroidissement, la masse cristalline orangée qui s'est formée est cristallisée dans l'acétone et on obtient des cristaux blancs d'acide desméthyl α-isodihydrorobustique **19b**. Une chromatographie sur couche mince de silice de la solution acétonique révèle l'existence de quatre produits fluorescents à l'U.V., dont deux donnent une tache jaune lorsqu'on révèle la plaque par un composé diazoïque. Nous n'avons étudié la solution acétonique que dans le troisième essai de

Source - MNHN, Paris

condensation thermique.

Le premier essai, effectué 1 h à 170-180°, donne 15 % d'acide desméthyl α-isodihydrorobustique **19b**.

Dans un deuxième essai, effectué 2 h à 180-220°, on obtient **19b** avec un rendement de 35 %.

Dans le troisième essai, effectué 15 h à 160-200°, on obtient 75 % d'acide desméthyl α-isodihydrorobustique et 15 % d'un mélange, qui est étudié par chromatographie sur colonne (cf. plus loin).

Acide désméthyl α-isodihydrorobustique $C_{21}H_{20}O_6$ **19b**

19b cristallise en gros cristaux blancs, F = 361° (bloc) (avec décomposition) et donne une coloration avec le chlorure ferrique en milieu alcoolique.

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 226 246i 323 mμ

I.R. : ν_{max}(KBr) = 3.450 (OH), 1.644 (C = O) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N° 5).

Acide diacétyl desméthyl α-isodihydrorobustique $C_{25}H_{24}O_8$

L'acétylation de **19b** par chauffage à l'ébullition, pendant 1 h dans un mélange pyridine-anhydride acétique, donne de gros cristaux incolores d'acide diacétyl desméthyl α-isodihydrorobustique, F = 204° (bloc).

Analyse $C_{25}H_{24}O_8$:	Calc. % :	C	66,36	H	5,35
	Tr. :		66,27		5,47
			66.47		5,56

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 262 342 mμ

I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.780 (OAc), 1.728 (C = O) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N° 5).

Méthylation de l'acide desméthyl α-isodihydrorobustique **19b**

On chauffe à l'ébullition pendant 48 h **19b** avec quatre fois la quantité théorique de sulfate de méthyle et un excès de carbonate de potassium en solution dans l'acétone. Après élimination du carbonate de potassium par filtration, puis évaporation de la solution acétonique, on isole un résidu vert foncé qui est recristallisé dans l'éthanol avec passage sur noir animal. La solution éthanolique ne donne pas de coloration avec le chlorure ferrique.

Cette solution donne deux produits : des cristaux blancs de F = 240° qui précipitent en premier et des cristaux violets fondant vers 180°.

Acide α-isodihydrorobustique $C_{22}H_{22}O_6$ **6b**

Après une deuxième cristallisation dans l'acide acétique et une troisième dans l'éthanol des cristaux blancs obtenus ci-dessus, on isole **6b** sous forme de cristaux blancs, F = 258-259° (bloc). Litt. [10], F = 258-262°.

Analyse $C_{22}H_{22}O_6$:	Calc. % :	C	69,10	H	5,80
	Tr. :		69,05		5,80

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 218 256i 330 mμ

I.R.** : ν_{max}(en suspension dans le nujol) = 3.318 (OH), 1.690 (C = O), 1.639 et 1.600 (C = C) cm^{-1}.

Litt. [10] ν_{max}(nujol) = 3.250 (OH), 1.685 (C = O), 1.639 et 1.604 (C = C) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N° 5).

Source : MNHN, Paris

Acide acétyl α-isodihydrorobustique $C_{24}H_{24}O_7$

S'obtient par chauffage de **6b** dans l'anhydride acétique. L'acide α-isodihydrorobustique acétylé fond à 227-228°.

Analyse $C_{24}H_{24}O_7$: Calc. % : C 67,91 H 5,70
Tr. : 68,64 6,11

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 214 260 342 mμ

I.R.** : ν_{max}(KBr) = 1.762 (OAc), 1.720 (C = O) cm^{-1}

R.M.N. (Voir tableau N° 5).

Acide méthyl α-isodihydrorobustique $C_{23}H_{24}O_6$

Les cristaux violets obtenus par méthylation de **19b** deviennent incolores après trois cristallisations dans l'éthanol et ont pour point de fusion 192-193° (bloc), Litt. [10], F = 190-192°.

Analyse $C_{23}H_{24}O_6$: Calc. % : C 69,68 H 6,10
Tr. : 69,83 5,94

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 220 256i 336 mμ
Litt. [10] = 261 342,5 mμ

I.R. : ν_{max}(nujol) = 1.710 (C = O), 1.620, 1.585, 1.105 cm^{-1}
Litt. [10] ν_{max}(nujol) = 1.704, 1.620, 1.590, 1.110 cm^{-1}.
ν_{max}($CHCl_3$) = 1.700, 1.620, 1.580, 1.100 cm^{-1}

R.M.N. (Voir tableau N° 5).

Chromatographie de la solution acétonique de la troisième condensation thermique.

Les eaux mères acétoniques sont chromatographiées sur couche mince de silice; les taches déposées sont éluées par un mélange acétate d'éthyle-éthanol (80-20). La plaque est révélée par pulvérisation d'une solution de soude à 5 %, séchage de 5 minutes à 110° et pulvérisation d'une solution diazoïque [41]. Deux taches jaunes apparaissent dont l'une correspond à l'acide desméthyl α-isodihydrorobustique **19b** et l'autre à un produit moins polaire, que nous supposons être l'acide desméthyl α-isodihydrorobustique et non l'isomère β qui devrait être plus polaire que **19b**.

Avant de révéler la plaque, nous l'avons examinée sous lumière U.V. : quatre produits sont fluorescents.

Condensation thermique entre le méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne **21b** *et le para-méthoxy phénylmalonate de méthyle* **17b**.

Le chromanne **21b** est chauffé avec un excès de *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b** sous atmosphère d'azote selon la technique décrite précédemment. Après refroidissement, la masse cristalline orangée est cristallisée dans l'alcool et laisse déposer des cristaux rouges d'acide β-isodihydro-

Source : MNHN, Paris

robustique **7b**, fondant vers 250°. Les eaux mères alcooliques donnent une coloration avec le chlorure ferrique. Une chromatographie sur couche mince de silice révèle l'existence de cinq produits : le chromanne **21b** et le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b** de départ, l'acide *β*-isodihydrorobustique **7b**, l'acide dihydrorobustique **5b** et l'acide dont le cycle chromanne s'est ouvert **23b**. La solution éthanolique est évaporée à sec, le résidu repris par le tétrachlorure de carbone et chromatographié sur une colonne (cf. p. 103). L'autre partie est directement chromatographiée sur une colonne de silice.

Dans un premier essai effectué 2 heures à 170°, nous avons obtenu 25 % d'acide *β*-isodihydrorobustique **7b** et nous n'avons pas cherché dans les eaux mères les autres produits susceptibles de se former.

Dans un second essai effectué 20 heures à 170-210°, nous avons obtenu **7b** avec un rendement de 33 %, l'acide dihydrorobustique **5b** avec un rendement de 0,5 % et **23b** avec un rendement de 1 %; nous avons récupéré 1,2 % du chromanne **21b** et 17 % du *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b** mis en réaction.

Acide β-isodihydrorobustique $C_{22}H_{22}O_6$ **7b**

Les cristaux rouges fondant vers 250° sont cristallisés dans l'acide acétique puis dans l'éthanol en cristaux blancs **7b**, F = 255° (bloc), Litt. [10], F = 250-251°, ne donnant pas de coloration avec le chlorure ferrique en solution alcoolique.

Analyse $C_{22}H_{22}O_6$: Calc. % : C 69,10 H 5,80
Tr. : 69,14 5,95
: 69,08 5,78

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 220 256i 325 mμ
I.R.** : ν_{max}(KBr) = 3.215, 1.700, 1.642, 1.618, 1.518 cm^{-1}
ν_{max}(nujol) = 3.195, 1.692, 1.640, 1.624, 1.510 cm^{-1}
Litt. [10] ν_{max}(nujol) = 3.140, 1.690, 1.643, 1.619, 1.518 cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N° 6).

Acide méthyl β-isodihydrorobustique $C_{23}H_{24}O_6$

7b est méthylé par le diazométhane en suspension dans l'éther. Après 2 h d'agitation, l'élimination de l'éther donne le *β*-isodihydrorobustate de méthyle qui, une fois recristallisé dans l'éthanol, se présente sous forme de cristaux blancs, F = 217-218° (bloc), Litt. [10], F = 217,5-219,5°.

I.R.** : ν_{max}(nujol) = 1.720, 1.605, 1.105, 1.090, 830, 810 cm^{-1}
Litt. [10] ν_{max}(nujol) = 1.716, 1.605, 1.108, 1.095, 835, 815 cm^{-1}.

Acide acétyl β-isodihydrorobustique $C_{24}H_{24}O_7$ **24b**

L'acétylation de **7b** par chauffage à l'ébullition pendant une heure 1/2 dans un mélange pyridine-anhydride acétique donne **24b** sous forme de longues aiguilles blanches, F = 205-207° (bloc).

Analyse $C_{24}H_{24}O_7$: Calc. % : C 67,91 H 5,70 O 26,39
Tr. : 67,70 5,71 26,68

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 220 254i 338 mμ
I.R. : ν_{max}(KBr) = 1.750 (OAc), 1.710 (C = O), 1.360 - 1.375 (gem-diméthyle) cm^{-1}.

R.M.N. (Voir tableau N° 6).

Chromatographie des eaux mères éthanoliques de l'acide β-isodihydrorobustique

La chromatographie sur couche mince de silice des eaux mères éthanoliques est éluée par un mélange chloroforme-cyclohexane-méthanol (30-2-3). La plaque est révélée par pulvérisation d'une solution de soude à 5 %, séchage à 110° et pulvérisation d'une solution diazoïque [41].

Source : MNHN, Paris

On obtient les taches suivantes :

tache marron	acide **23b**
tache jaune pâle	*para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle **17b**
tache rose	acide dihydrorobustique **5b**
tache jaune	acide *β*-isodihydrorobustique **7b**
tache orangée	chromanne **21b**
tache déposée	

Par chromatographie sur colonne de gel de silice Unter 0,08 mm (Merck) dans le tétrachlorure de carbone, on isole le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle dans les premiers éluats, et le produit correspondant à la tache marron orangé **23b**, qui donne une coloration avec le chlorure ferrique en milieu alcoolique. On isole ensuite le produit correspondant à la tache rose soit **5b**, qui est cristallisé une première fois dans l'éther en cristaux roses, F = 184° (bloc). L'acide *β*-isodihydrorobustique **7b** est ensuite isolé à l'état de traces et enfin le chromanne de départ **21b**.

Acide dihydrorobustique $C_{22}H_{22}O_6$ **5b**

Les cristaux roses deviennent incolores aprés deux cristallisations dans l'éthanol, F = 196° (bloc). Litt. [10] F = 198-201°.

U.V. : λ_{max}(EtOH) = 220i, 252i, 332 mμ
Litt. [10] λ_{max}(EtOH) = 221i, 236i, 253i, 333 mμ

R.M.N. (Voir tableau N° 6).

Acide dihydrorobustique acétylé $C_{24}H_{24}O_7$

44 mg d'acide dihydrorobustique **5b** sont chauffés 15 h à l'ébullition dans un mélange pyridine-anhydride acétique. Après hydrolyse du mélange réactionnel, le produit gommeux obtenu est cristallisé dans l'éthanol en cristaux blancs, F = 200-204° (bloc).

R.M.N. (Voir tableau N° 6).

Acide robustique acétylé $C_{24}H_{22}O_7$

30 mg d'acide dihydrorobustique acétylé et 11 mg de N-bromosuccinimide sont chauffés 18 h au reflux en solution dans le tétrachlorure de carbone en présence d'une trace de peroxyde de benzoyle. Le produit obtenu est trés soluble dans le tétrachlorure de carbone et cristallise dans le mélange éthanol-eau en fines aiguilles blanches.

R.M.N. (Voir tableau N° 6).

Acide robustique $C_{22}H_{20}O_6$ **1b**

8 mg d'acide robustique acétylé sont dissous dans du méthanol et on ajoute une solution de potasse méthanolique á 5 %. Après acidification la solution est évaporée á sec et le résidu repris par une trés petite quantité d'éthanol. Une chromatographie sur couche mince de silice d'une goutte de solution montre l'existence de deux taches, dont la plus importante correspond á celle que donne un échantillon d'acide robustique naturel, envoyé par le Docteur PELTER.

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

BIBLIOGRAPHIE

KARRER (W.), Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, Birkhaüser Verlag, Bâle, 1958.

DEAN (F. M.), Naturally occuring oxygen ring compounds, Butterworth, Londres, 1963.

MENTZER (C.) et FATIANOFF (O). — Actualités de Phytochimie fondamentale, 1re série, Masson, Paris, 1964.

MENTZER (C.). — Actualités de Phytochimie fondamentale, 2e série, Masson, Paris, 1966.

MENTZER (C.), FATIANOFF (O.) et DESCHAMPS-VALLET (C.). — Actualités de Phytochimie fondamentale, 3e série, Masson, Paris, 1968.

[1] — KAMTHONG (B.) et ROBERTSON (A.). — *J. chem. Soc.*, 1939, 925.

[2] — SORENSEN (N.A.), I.U.P.A.C. — *Symp. Chim. Produits nat.*, Austr., 1960, p. 43.

[3] — DEAN (F. M.) et TAYLOR (D. A. H.). — *J. chem. Soc.* (C), 1966, 114.

[4] — BELL (J. C.) et ROBERTSON (A.) *J. chem. Soc.*, 1936, 1828 et id., 1937, 1542.

[5] — SPATH (E.), BOSE (P. K.), MATSKE (J.) et GUHA (N.P.). — *Ber.*, 1939. **72**, 827.

[6] — BRIGGS (L. H.) et LOCKER (R. H.). — *J. chem. Soc.*, 1950, 2376.

[7] — SUTHERLAND (M. D.). — *Univ. Queensland Papers Dept Chem.*, 1949, **1**, n° 35.

[8] — ROBERTSON (A) et SUBRAMANIAM (T. S.). — *J. chm. Soc.*, 1936, 627.

[9] — ROBERTSON (A.) et SUBRAMANIAM (T. S.). — *J. chem. Soc.*, 1937, 1545.

[10] — JOHNSON (A. P.) et PELTER (A.). — *J. chem. Soc.*, 1966, 606.

[11] — BURROWS (B. F.), OLLIS (W. D.) et JACKMAN (L. M.). — *Proc. chem. Soc. London*, 1960, 177.

[12] — HARPER (S. H.) et UNDERWOOD (N. G. E.). — *J. chem. Soc.*, 1965, 4203.

[13] — WOLFROM (M. L.), KOMITZKY (F.) et LOOKER (J. H.). — *J. org. Chem.*, 1965, 144.

[14] — CLARK (E. P.). — *J. amer. chem. Soc.*, 1931, **53**, 3431.

[15] — SPATH (E.) et HILLEL (R.). — *Ber.*, 1939, **72**, 963.

[16] — WOLFROM (M. L.), KOOS (E. N.) et BHAT (H. B.). — *J. org. Chem.*, 1967, **32**, 1058.

[17] — BOLLETER (A.), EITER (K.) et SCHMID (H.). — *Helv. chim. Acta*, 1951, 186.

[18] — SPATH (E.) et HILLEL (R.). — *Ber.*, 1939, **72**, 2093.

[19] — BELL (J. C.) et ROBERTSON (A.). — *J. chem. Soc.*, 1937, 1542.

[20] — URBAIN (G.) et MENTZER (C.). — *Bull. Soc. chim.*, 1944, (5), **11**, 173.

[21] — MENTZER (C.) et PILLON (D.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1952, **234**, 444.

[22] — PILLON (D.). *Bull. Soc. chim.*, 1954, **21**, 9.

[23] — MENTZER (C.), MOLHO (D.) et VERCIER (P.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1951, **232**, 1488.

[24] — MOLHO (D.). — *Colloque international C.N.R.S. sur les hétérocycles oxygénés*, Lyon, sept. 1965, p. 223.

[25] — VERCIER (P.), MOLHO (D.) et MENTZER (C.). — *Bull. Soc. chim.*, 1950, **17**, 1248.

[26] — JEFFERSON (A.) et SCHEINMANN (F.). — *J. chem. Soc.*, 1966, 175.

[27] — SPATH (E.) et EITER (K.). — *Ber.*, 1941, **74**, 1851.

[28] — DEAN (F. M.), PERTON (B.), PRICE (A. W.), SOMVICHIEN et TAYLOR (D. A. H.). — *Tetrah. Lett.*, 1967, 2737.

[29] — MC CABE (P. H.), MC CRINDLE (R.) et MURRAY (R. D. H.). — *J. chem. Soc.*, 1967 (C), 145.

Source : MNHN, Paris

[30] — Pachler (K. G. R.) et Roux (D. G.). — *J. chem. Soc.*, 1967 (C), 604.

[31] — Spath (E.), Eiter (K.) et Meinhard (Th.). — *Ber.*, 1942, **75**, 1623.

[32] — Chatterjea (J. N.), Anerji (K. D. B.) et Prosard (N.). — *Ber.*, 1963, **96**, 2358.

[33] — Fichter (F.) et Schlager (E.). — *Helv. chim. Acta*, 1927, **10**, 412.

[34] — Spath (E.) et Klager (K.). — *Ber.*, 1933, **66**, 749.

[35] — Shinoda (J.). — *J. pharm. Soc. Japan*, 1928, **48**, 214.
Paech (K.) et Tracey (M. V.). — *Moderne Methaden der Pflanzenanalyse, Springer Verlag*, Berlin, 1955, p. 471.

[36] — Massicot (J.) et Marthe (J. P.). — *Bull. Soc. chim.*, 1962, 1962.

[37] — Bridge (N.), Heyes (R. G.) et Robertson (A.). — *J. chem. Soc.*, 1937, 279.

[38] — Mitteldorf (R.) et Riedl (W.). — *Ber.*, 1960, **93**, 309.

[39] — Miyano (M.) et Matsui (M.). — *Bull. chem. Soc. Japan*, 1958, **31**, 397.

[40] — George (S. W) et Robertson (A). — *J. chem. Soc.*, 1937, 1535.

[41] — Pulver (R.) et Kaulia (K. W. V.). — *Schweiz med. Wochschr.*, 1948, **78**, 956 et *Abstr. world Med.*, 1949, **5**, 531 (C.A., 1952, **46**, 5729 g).

[42] — King (F. E.), King (T. J.) et Manning (L. C.). — *J. chem. Soc.*, 1957, 563.

[43] — a — Pechmann (H. von) et Duisberg (C.). — *Ber.* 1883, **16**, 2119.
b — Adams (R.) et Mc Corney (J. W.). — J.A.C.S., 1944, **66**, 802.

[44] — Guyot (M.). — *Thèse de Doctorat ès Sciences*, Paris, 1967.

[45] — Guyot (M.), Mercier (C.) et Mentzer (C). — (*Publ. en cours*).

[46] — Robertson (A.) et Subramaniam (T. S.). — *J. org. chem.*, 1937, 286.

[47] — Lahey (F. A.). — *Univ. Queensland Papers*, 1941, **1**, n° 17 et 1942, n° 20-21.

[48] — Backhouse (Th.) et Robertson (A.). — *J. chem. soc.*, 1939, 1257.

[49] — Arnone (A.), Cardillo (G.), Merlini (L.) et Mondelli (R.). — *Tetrah. Lett.*, 1967, 4201.

[50] — Anker (D.), Mercier (C.), Baran-Marszak (M) et Massicot (J.). — (*Publ. en cours.*)

[51] — Mercier (C.), Mentzer (C.) et Billet (D.). — *C.R. Acad. Sci.*, 1967 (C), **265**, 945.

[52] — Harper (S.). — *J. chem. Soc.*, 1942, 181.

[53] — Johnson (A. P.), Pelter (A.) et Barber (M.). — *Tetrah. Lett.*, 1964, 1267.

[54] — Pelter (A.) et Johnson (A. P.). — *Tetrah. Lett.*, 1964, 2817.

[55] — Rao (W. V. S.) et Seshadri (T. R.). — *Proc. indian Acad. Sci.*, 1946, **24 A**, 465.

[56] — Murti (V. V. S.), Rao (N. V. S.) et Seshadri (T. R.). — *Proc. indian Sci.*, 1948, **27 A**, 111.

[57] — Gilbert (A. H.), Mc Gookin (A.) et Robertson (A.). — *J. chem. Soc.*, 1957, 3740.

[58] — Novak (L.), Borovicka (M.) et Protiva (M.). — *Coll. czech chem. Comm.*, 1962, **27**, 1261.

[59] — Deschamps-Vallet (C.). — *Thèse de Doctorat ès Sciences*, Paris, 1963.

[60] — Mentzer (C.), Vercier (P.), Beaudet (C.) et Ville (A.). — *Bull. Soc. chim.*, 1957, 480.

[61] — Molho (D.) et Aknin (J.). — *C. R. Acad. Sci.* 1964, 964, **259**, 1645.

[62] — Nepault (G.) et Mentzer (C.). — *Bull. Soc. chim.*, 1966, 2733.

[63] — Molho (D.), Chopin (J.) et Grenier (G.). — *Congrès de Chimie*, Paris, juillet 1957.

[64] — Chopin (J.), Molho (D.), Pacheco (H.) et Mentzer (C.). — *Bull. Soc. chim.*, 1957, 192.

Source : MNHN, Paris

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 3

CHAPITRE I

Synthèse de produits apparentés aux peucénines 7

Condensation thermique de l'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne avec le benzoylacétate d'éthyle 10

Préparation du dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne et de son dérivé méthylé en 7 11

Condensation thermique entre le dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne et l'acétylacétate d'éthyle .. 11

— Isolement des produits 12

— Détermination de structure des produits obtenus 13

— Synthèse de la méthyl-4 méthoxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-7,8 coumarine par la méthode de Pechmann 14

— Ozonolyse : Identification de la méthyl-4 bydroxy-5 (diméthyl-2',2' dihydropyranno)-6,7 coumarine 15

— Etude de R.M.N. 16

Synthèse de l'alloptaeroxyline, pyrannochromone naturelle 18

— Spectres infrarouges de l'alloptaeroxyline de synthèse et de l'alloptaeroxyline naturelle 20

Déshydrogénation des dihydropyrannocoumarines 19

Conclusion 21

Tableaux des valeurs de R.M.N. des produits isolés et de leurs dérivés 22

CHAPITRE II

Acide robustique et isomères 26

Condensation thermique de l'hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne avec le phénylmalonate d'éthyle 28

Condensation thermique du dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanne avec le *para*-méthoxy phényl-malonate de méthyle 30

— Preuve de structure du produit obtenu par *condensation thermique* 30

— Spectre infrarouge de l'acide α-isodihydrorobustique 30

Source : MNHN, Paris

Condensation thermique entre le méthoxy-5 hydroxy-7 diméthyl-2,2 chromanne et le *para*-méthoxy phénylmalonate de méthyle 33

— Preuve de structure du produit prédominant dans cette condensation 34

— Recherche des autres produits formés dans cette condensation 34

— Recherche de l'acide dihydrorobustique 35

Synthèse de l'acide robustique 35

Discussion 36

Conclusion 36

Tableaux des valeurs de R.M.N. des produits isolés et de leurs dérivés 37

CHAPITRE III

Hypothèse de mécanisme des *condensations thermiques* précédentes 41

Conclusion Générale 49

PARTIE EXPERIMENTALE

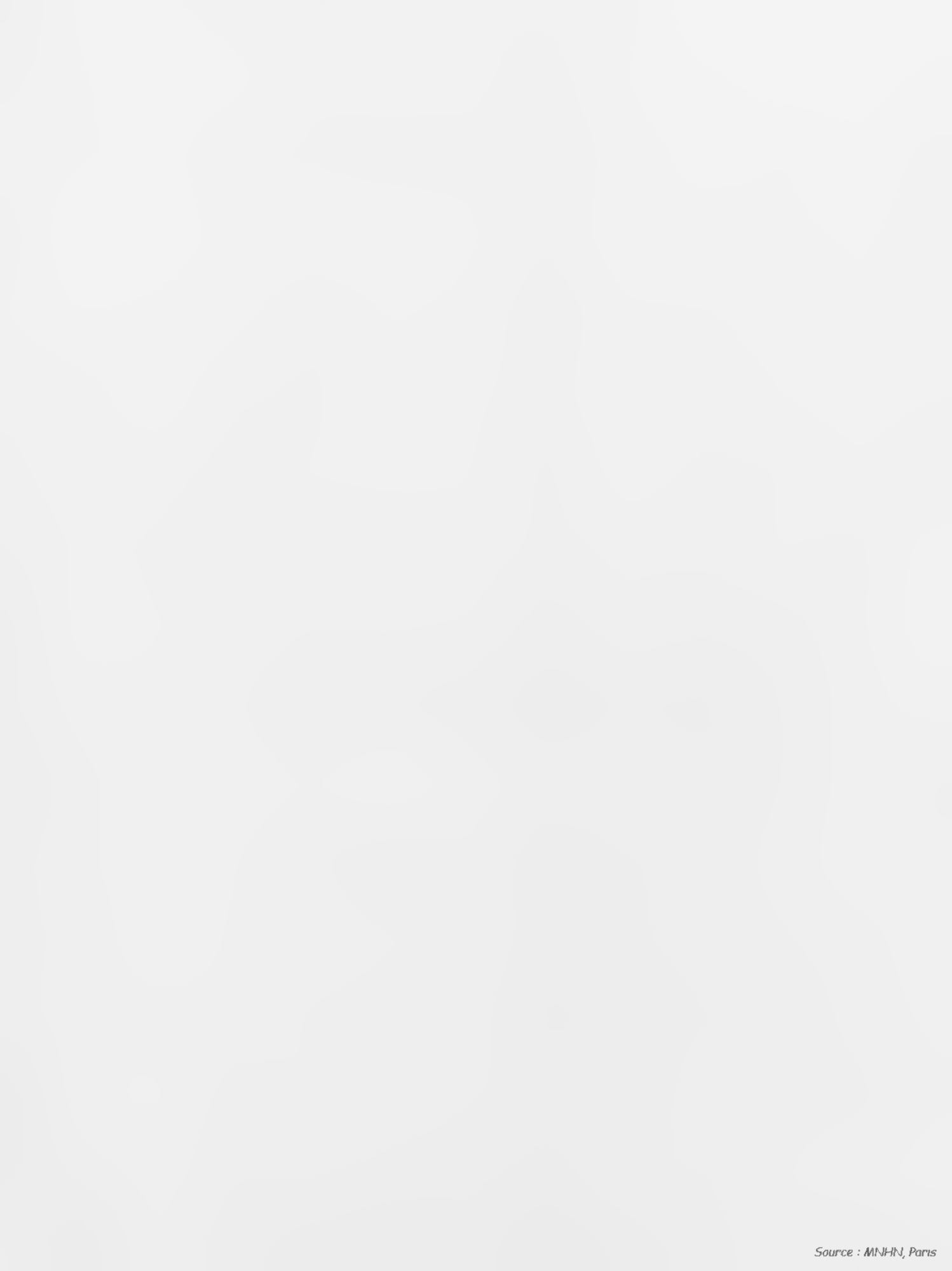
— Chapitre I 51

— Chapitre II 61

Bibliographie 67

1646. — IMP. KAPP & LAHURE, 92 - VANVES. — 3e trimestre 1969.

Source : MNHN, Paris



Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

Source . MNHN, Paris

ÉDITIONS DU MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

En vente à la Bibliothèque centrale du Muséum,
38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire, Paris (5e)
C.C.P. 9062-62 Paris

Annuaire du Muséum national d'Histoire naturelle (paraît depuis 1939).

Archives du Muséum national d'Histoire naturelle (depuis 1802. In-4e, sans périodicité).

Bulletin du Muséum national d'Histoire naturelle (depuis 1895 ; 6 numéros par an).

Grands naturalistes français (depuis 1952. Sans périodicité).

Mémoires du Muséum national d'Histoire naturelle (depuis 1936. Depuis 1950, nouvelle série en 3 (puis 4) parties : A. Zoologie; B. Botanique; C. Sciences de la terre; D. Sciences physico-chimiques. Sans périodicité).

Notes et Mémoires sur le Moyen-Orient (depuis 1933. In-4e, sans périodicité).

Publications du Muséum national d'Histoire naturelle (depuis 1933. Sans périodicité).

PUBLICATIONS DES LABORATOIRES DU MUSÉUM

En vente à l'adresse de chaque laboratoire

Bulletin du Laboratoire maritime de Dinard (Ille-et-Vilaine). Depuis 1928; prix variable par fascicule.

Objets et Mondes. La revue du Musée de l'Homme. Directeur : M. J. Millot, Palais de Chaillot, Paris (16e); depuis 1961; trimestriel.

Mammalia. Morphologie, Biologie, Systématique des Mammifères. Directeur : M. J. Dorst, Laboratoire de Zoologie des Mammifères, 55, rue Buffon, Paris (5e) ; depuis 1936; trimestriel.

Index Seminum Horti parisiensis. Service des Cultures, 61, rue Buffon, Paris (5e); depuis 1882; échange.

Journal d'Agriculture tropicale et de Botanique appliquée, suite de *Revue internationale de Botanique appliquée et d'Agriculture coloniale* depuis 1954. Laboratoire d'ethnobotanique, 57, rue Cuvier, (Paris 5e).

Adansonia (suite aux *Notulae Systematicae*). Directeur : M. A. Aubréville, Laboratoire de Phanérogamie, 16, rue Buffon, Paris (5e); sans périodicité.

Revue Algologique. Directeur : M. R. Lami, Laboratoire de Cryptogamie, 12, rue Buffon, Paris (5e); depuis 1924.

Revue Bryologique et Lichénologique. Directeur : Mme V. Allorge, Laboratoire da Cryptogamie; depuis 1874.

Revue de Mycologie. Directeur : M. Roger Heim, Laboratoire de Cryptogamie; depuis 1928.

Cahiers de La Maboké. Directeur : M. Roger Heim, Laboratoire de Cryptogamie, 12, rue Buffon, Paris (5e); depuis 1963.

Pollen et spores. Directeur : Mme Van Campo, Laboratoire de Palynnlogie, 61, rue Buffon, Paris (5e); depuis 1959; semestriel.

Source : MNHN, Paris